

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-506346

(P2006-506346A)

(43) 公表日 平成18年2月23日(2006.2.23)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14 C S P	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	4 C O 8 5
A 6 1 K 31/57 (2006.01)	A 6 1 K 31/57	4 C O 8 6
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 102 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-534595 (P2004-534595)	(71) 出願人	504177206
(86) (22) 出願日	平成15年9月3日(2003.9.3)		サイオス インク.
(85) 翻訳文提出日	平成17年4月27日(2005.4.27)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 945
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/027761		55、フリーモント、パセオ パドレ パ
(87) 国際公開番号	W02004/022712		ークウェイ 6500
(87) 国際公開日	平成16年3月18日(2004.3.18)	(74) 代理人	100080816
(31) 優先権主張番号	60/408,493		弁理士 加藤 朝道
(32) 優先日	平成14年9月3日(2002.9.3)	(74) 代理人	100098648
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 内田 潔人
		(74) 代理人	100116528
			弁理士 三宅 俊男
		(72) 発明者	チャクラバーティ、サルバジット
			アメリカ合衆国、カリフォルニア 940
			40、マウンテン ビュー、ミラモンテ
			アベニュー 1888
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 p 38 キナーゼ阻害剤としてのインドール系誘導体

(57) 【要約】

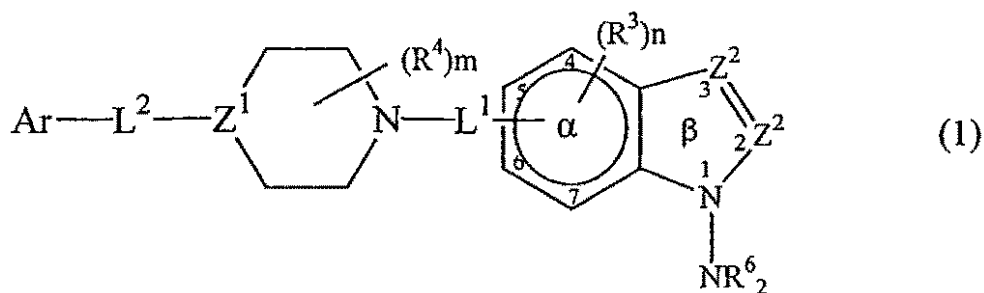
【課題】 上昇された p 38 - α 活性によって特徴付けられる (疾患) 状態の治療に有用な方法及び化合物。

【解決手段】 ピペリジン又はピペラジン核を介してインドール残基に結合したフェニル又はチエニルを含むと共に、該インドール残基が、環窒素原子上にアミノ基又は置換アミノ基である置換基を必然的に有する化合物。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：



10

の化合物及びその医薬的に許容可能な塩、又はその医薬的に許容可能な組成物であって

、
 Z^2 は一方が C A であつ他方が C R¹、但し R¹ は水素又は非妨害性置換基であり、
 A は $-W_i-CO X_j Y$ 、但し Y は C O R² で、R² は水素又は非妨害性置換基、W と X はそれぞれ好ましくは 2～6 Å のスペーサ、i と j は互いに独立に 0 又は 1 であり、

R⁶ はそれぞれ互いに独立に H、又は非妨害性置換基、ただし 2 つの R⁶ は、任意的に、
 該 2 つの R⁶ と結合する窒素を含む 5 ないし 6 員環を形成してもよく、

R³ はそれぞれ互いに独立に非妨害性置換基であり、

n は 0～3 であり、

20

L¹ 及び L² はそれぞれリンカーであり、

R⁴ はそれぞれ互いに独立に非妨害性置換基であり、

m は 0～4 であり、

Z¹ は C R⁵ 又は N、但し R⁵ は水素又は非妨害性置換基であり、

A r は 0～5 個の非妨害性置換基で置換されたフェニル基又はチエニル、但し 2 つの非妨害性置換基が融合環を形成してもよい、化合物。

【請求項 2】

R⁶ は、それぞれ互いに独立に、H、アルキル (1～6 C)、アルケニル (2～6 C)、
 アルキニル (2～6 C)、アシル (1～6 C)、アリールアルキル若しくはアリールア
 シル、又はそれらのヘテロ原子型であり、又は 2 つの R⁶ が結合して該 2 つの R⁶ と結合
 する窒素を含む環を形成し、但し R⁶ 環は、任意的に、アルキル、ハロ、又はアルコキシ
 で置換されてもよい、請求項 1 の化合物。

30

【請求項 3】

2 つの R⁶ は、何れも、H 又はアルキル (1～4 C) である、請求項 2 の化合物。

【請求項 4】

R⁶ は、一方が H でありかつ他方がアシルである、請求項 2 の化合物。

【請求項 5】

2 つの R⁶ が結合して環を形成している、請求項 2 の化合物。

【請求項 6】

R⁶ は、一方が H であり、他方が H 以外である、請求項 2 の化合物。

40

【請求項 7】

前記環は、ピペラジン環、ピペリジン環、又はモルフォリン環である、請求項 5 の化合物。

【請求項 8】

A が C O X_j C O R²、但し

R² は、H、又は直鎖型若しくは分枝型のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリー
 ル、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルで
 あってそれぞれ任意的にハロ、アルキル、ヘテロアルキル、O R、N R₂、O C O R、N
 R C O R、N R C O N R₂、N R S O₂ R、N R S O₂ N R₂、O C O N R₂、C O N R
₂ 又は R₃ S i によって置換されたものであり、但し R はそれぞれ互いに独立に H、アル

50

キル、アルケニル若しくはアリール又はそれらのヘテロ原子含有型であり、
又は、

R^2 は、OR、 NR_2 、SR、 $NRCOR_2$ 、 $OCOR_2$ 、又は $NRSO_2NR_2$ 、
但しRはそれぞれ互いに独立にH、アルキル、アルケニル若しくはアリール又はそれら
のヘテロ原子含有型であり、及び同じ原子と結合する2つのRは3～8員環を形成しても
よく、及び該環は、更に、それぞれ任意的にハロ、SR、OR、 NR_2 、 $OCOR$ 、 $NRCOR$ 、 $NRCOR_2$ 、 $NRSO_2R$ 、 $NRSO_2NR_2$ 、 $OCOR_2$ 又は R_3Si
で置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロ
アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルで置換されてもよく、但しRはそれ
ぞれ互いに独立にH、アルキル、アルケニル若しくはアリール又はそれらのヘテロ原子含
有型であり、同じ原子と結合する2つのRは3～8員環を形成してもよく、更に任意的に
上記のように置換されてもよく、及び

10

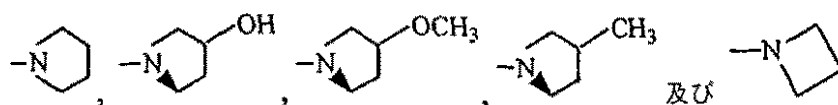
Xは、含有される場合は、アルキレンである、請求項1の化合物。

【請求項9】

R^2 は NR_2 である、請求項8の化合物。

【請求項10】

NR_2 は、



20

からなる群から選択されるか、又は一方の R_2 はメチルであり、他方の R_2 は非メチル
である、請求項9の化合物。

【請求項11】

NR_2 は、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)CH_2CHCH_2$ 又は $N(CH_3)OCH_3$ であ
る、請求項10の化合物。

【請求項12】

j は0である、請求項10の化合物。

【請求項13】

L^1 は、CO、CHOH又は CH_2 である、請求項1の化合物。

30

【請求項14】

L^1 は、COである、請求項13の化合物。

【請求項15】

Z^1 は、Nである、請求項1の化合物。

【請求項16】

Z^1 は、 CR^5 である、但し R^5 はH、OR、 NR_2 、SR又はハロであり、Rはそれ
ぞれ互いに独立にH、アルキル、アルケニル若しくはアリール又はそれらのヘテロ原子含
有型である、請求項1の化合物。

【請求項17】

L^2 は、アルキレン(1-4C)又はアルケニレン(2-4C)である、請求項1の化
合物。

40

【請求項18】

L^2 は、メチレンである、請求項17の化合物。

【請求項19】

Arは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アシル、
アロイル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘ
テロアルキルアリール、NH-アロイル、ハロ、OR、 NR_2 、SR、SOR、 SO_2R
、 $OCOR$ 、 $NRCOR$ 、 $NRCOR_2$ 、 $NRCOOR$ 、 $OCOR_2$ 、RCO、CO
OR、アルキル-OOR、 SO_3R 、 $CONR_2$ 、 SO_2NR_2 、 $NRSO_2NR_2$ 、C
N、 CF_3 、 R_3Si 及び NO_2 からなる群から選択される0～5置換基で任意的に置換

50

されたフェニル又はチエニルであり、但しRはそれぞれ互いに独立にH、アルキル、アルケニル若しくはアリール又はそれらのヘテロ型であり、及び隣接する位置にある前記任意的な置換基の2つが結合して、任意的に置換された芳香性又は非芳香性で飽和又は不飽和の融合3～8員環を形成してもよい、請求項1の化合物。

【請求項20】

前記フェニル又はチエニルは、未置換であるか又はただ1つの置換基を有する、請求項18の化合物。

【請求項21】

前記任意的置換基は、ハロ、OR、又はアルキルである、請求項20の化合物。

【請求項22】

R^4 は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アシル、アロイル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアルキルアリール、NH-アロイル、ハロ、OR、 NR_2 、SR、SOR、 SO_2R 、OCOR、NRCOR、 $NRCO NR_2$ 、 $NRCO OR$ 、 $CONR_2$ 、RCO、COOR、アルキル-OOR、 SO_3R 、 $CONR_2$ 、 $SO_2 NR_2$ 、 $NRSO_2 NR_2$ 、CN、 CF_3 、 R_3Si 及び NO_2 からなる群から選択され、但しRはそれぞれ互いに独立にH、アルキル、アルケニル若しくはアリール又はそれらのヘテロ型であり、及び隣接する位置にある2つの R^4 が結合して、任意的に置換された芳香性又は非芳香性で飽和又は不飽和の融合3～8員環を形成してもよく、又は R^4 は=O又は該=Oのオキシム、オキシムエーテル、オキシムエステル若しくはケタールである、請求項1の化合物。

10

20

【請求項23】

R^4 は、それぞれ、ハロ、OR、又はアルキルである、請求項22の化合物。

【請求項24】

mは、0、1、又は2である、請求項23の化合物。

【請求項25】

mは2であり、かつ2つの R^4 はアルキルである、請求項24の化合物。

【請求項26】

R^3 は、それぞれ、ハロ、アルキル、ヘテロアルキル、OCOR、OR、NRCOR、SR、又は NR_2 であり、但しRはH、アルキル、アリール、又はそれらのヘテロ型である、請求項1の化合物。

30

【請求項27】

R^3 は、ハロ、又はアルコキシである、請求項26の化合物。

【請求項28】

nは、0、1、又は2である、請求項27の化合物。

【請求項29】

L^1 は、 α 環の4位、5位又は6位に結合する、請求項1の化合物。

【請求項30】

3位の Z^2 はCAであり、2位の Z^2 はCHである、請求項1の化合物。

【請求項31】

式(1)の化合物は、表1に記載された複数の化合物からなる群から選択される、請求項1の化合物。

40

【請求項32】

上昇されたp38- α 活性によって特徴付けられる状態を治療するための医薬組成物であって、

治療有効量の請求項1の化合物と許容可能な医薬賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項33】

付加的治療剤を更に含む、請求項32の組成物。

【請求項34】

前記付加的治療剤は、コルチコステロイド、モノクローナル抗体、又は細胞分割阻害剤である、請求項33の組成物。

50

【請求項 35】

p 38- α キナーゼによって媒介される状態を治療するための方法であって、
当該治療の必要のある被検体に、請求項 1 の化合物又はその医薬組成物を投与することを含む、治療方法。

【請求項 36】

前記状態は、炎症誘発反応である、請求項 35 の方法。

【請求項 37】

前記炎症促進反応は、多発性硬化症、IBD、慢性関節リウマチ、リウマチ様脊椎炎、変形関節炎、通風性関節炎、その他の関節炎状態、敗血症、敗血症性ショック、内毒素ショック、グラム陰性敗血症、毒物ショック症候群、喘息、成人呼吸窮迫症候群、脳卒中、再灌流損傷、CNS 損傷、乾癬、再狭窄、脳マラリア、慢性肺炎症性疾患、珪肺症、肺サルコシス (sarcosis)、骨吸収疾患、移植片対宿主反応、クローン病、潰瘍性大腸炎、アルツハイマー病又はピレシス (pyresis) である、請求項 36 の方法。

10

【請求項 38】

L^2 は、アリール、ヘテロ環、アルキル又はヘテロアルキル置換基を有するメチレンである、請求項 1 の化合物。

【請求項 39】

L^2 は、メチル又はフェニル置換基を有するメチレンである、請求項 38 の化合物。

【請求項 40】

哺乳動物の炎症誘発反応を治療するための薬剤を調製するための p 38 キナーゼ阻害剤の使用。

20

【請求項 41】

前記 p 38 キナーゼ阻害剤は、請求項 1～21 の何れか一の化合物である、請求項 40 の使用。

【請求項 42】

前記炎症誘発反応は、多発性硬化症、IBD、慢性関節リウマチ、リウマチ様脊椎炎、変形関節炎、通風性関節炎、その他の関節炎状態、敗血症、敗血症性ショック、内毒素ショック、グラム陰性敗血症、毒物ショック症候群、喘息、成人呼吸窮迫症候群、脳卒中、再灌流損傷、CNS 損傷、乾癬、再狭窄、脳マラリア、慢性肺炎症性疾患、珪肺症、肺サルコシス (sarcosis)、骨吸収疾患、移植片対宿主反応、クローン病、潰瘍性大腸炎、アルツハイマー病又はピレシス (pyresis) である、請求項 40 の使用。

30

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

【0001】

本出願は、2002 年 9 月 3 日に提出された米国仮特許出願第 60/408,493 号に基づく優先権を主張する。この米国仮出願は引用を以って本書に繰り込みここに記載されたものとみなす。

【技術分野】

【0002】

本発明は、キナーゼ p 38- α の上昇された活性と関連する種々の疾患の治療に関する。より具体的には、本発明は、これらの方法で有用なピペラジン系又はピペリジン系成分と結合し、1 位においてアミンで置換されたインドール誘導体に関連する化合物に関する。

40

【背景技術】

【0003】

極めて多くの慢性及び急性（疾患）状態が、炎症反応の攪乱と関連することが認識されている。極めて多様なサイトカインがこの反応に関与する。例えば、IL-1、IL-6、IL-8 及び TNF が該当する。炎症の調節におけるこれらサイトカインの活性は、細胞情報伝達経路に関する酵素、即ち一般的に p 38 として知られている或いは CSBP 及び RK として知られている MAP キナーゼファミリーのメンバーの活性に少なくとも部分

50

的に依存しているものと思われる。このキナーゼは、生化学的ストレス、リポ多糖による処置又はIL-1及びTNFのような炎症誘発性サイトカインによる処置による刺激後の二重(dual)リン酸化によって活性化される。従って、p38のキナーゼ活性の阻害剤は、有用な抗炎症剤であるといえる。

【0004】

国際特許出願(PCT出願)WO98/06715、WO98/07425及びWO96/40143は、種々の疾患状態とp38キナーゼ阻害剤との関係について記載している。これら国際特許出願は引用を以って本書に繰り込みここに記載されているものとみなす。これらの出願において言及されているように、p38キナーゼの阻害剤は、慢性炎症と関連する種々の疾患の治療に有用である。これらの出願は、慢性関節リウマチ、リウマチ様脊椎炎、変形関節炎、通風性関節炎、その他の関節炎状態、敗血症、敗血症性ショック、内毒素ショック、グラム陰性敗血症、毒物ショック症候群、喘息、成人呼吸窮迫症候群、脳卒中、再灌流損傷、神経性外傷及び虚血のようなCNS損傷、乾癬、再狭窄、脳マラリア、慢性肺炎症性疾患、慢性閉塞性肺疾患、膵嚢胞性繊維症、珪肺症、肺サルコシス(sarcosis)、骨折治癒(bone fracture healing)、骨粗鬆症のような骨吸収疾患、柔組織損傷、移植片対宿主反応、クローン病、炎症性腸疾患(IBD)を含む潰瘍性大腸炎及びピレスス(pyresis)を列記している。

10

【0005】

上記PCT出願は、上記疾患状態の治療に有用であると言及されたp38キナーゼ阻害剤である複数の化合物を開示している。これらの化合物は、イミダゾールであるか、又はカルボキサミド結合によって結合されるピペラジン環によって3位又は4位において置換を受けたインドールである。ピペラジンとインドールとのコンジュゲートである化合物は他にもあり、それら化合物はWO97/26252に殺虫剤として記載されている。この国際特許出願も引用を以って本書に繰り込みここに記載されているものとみなす。

20

【0006】

p38- α キナーゼを阻害するアロイル/フェニル置換ピペラジン及びピペリジンが、2000年3月9日に公開されたPCT公報WO00/12074に幾つか記載されている。更に、当該酵素を阻害するインドリル置換ピペリジン及びピペラジンが1999年12月2日に公開されたPCT公報WO99/61426に記載されている。p38- α 阻害剤としてのピペリジン及びピペラジンのカルボレン(carbolene)誘導体が2000年3月24日に公開されたPCT/US00/07934に記載されている。

30

【0007】

インドール誘導成分の特定の置換基に注目された一群の化合物が(これらもまたピペリジン又はピペラジンを介して芳香系に結合されている)、2000年11月30日に公開されたPCT公報WO00/71535に記載されている。この刊行物の内容も引用を以って本書に繰り込みここに記載されているものとみなす。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

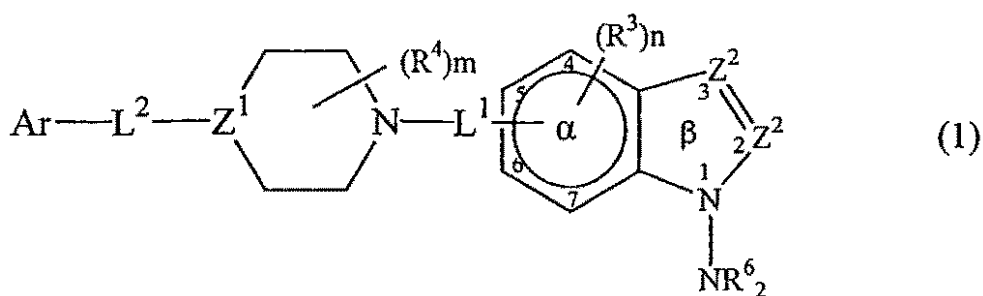
本発明は、上昇されたp38- α 活性によって特徴付けられる(疾患)状態の治療に有用な方法及び化合物を提供する。これらの状態には、後述するような炎症、増殖性疾患及びある種の循環器障害並びにアルツハイマー病等が含まれる。

40

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明の化合物は、とりわけ α -アイソフォームのp38キナーゼを阻害することが見出され、従ってこれらキナーゼの活性によって媒介される疾患の治療に有用である。本発明の化合物は、式



(1)

で表されるもの及びその医薬的に許容可能な塩であり、

但し、

Z^2 は一方が C A でかつ他方が C R¹、但し R¹ は水素又は非妨害性置換基であり、

A は $-W_i - COX_j Y$ 、但し Y は C O R² で、R² は水素又は非妨害性置換基、W と X はそれぞれ好ましくは 2 ～ 6 Å のスペース、i と j は互いに独立に 0、1 又は 2 であり、

R⁶ はそれぞれ互いに独立に H、又は非妨害性置換基、ただし 2 つの R⁶ は、任意的に、該 2 つの R⁶ と結合する窒素を含む 5 ～ 7 員環を形成してもよく、

R³ はそれぞれ互いに独立に非妨害性置換基であり、

n は 0 ～ 3 であり、

L¹ 及び L² はそれぞれリンカーであり、

R⁴ はそれぞれ互いに独立に非妨害性置換基であり、

m は 0 ～ 4 であり、

Z¹ は C R⁵ 又は N、但し R⁵ は水素又は非妨害性置換基であり、

Ar は 0 ～ 5 個の非妨害性置換基で置換されたフェニル又はチエニル基、但し 2 つの非妨害性置換基が融合環を形成してもよく、及び

L² に結合する Ar の原子と α 環の中心との間の距離は、好ましくは 4.5 ～ 24 Å である。

【0010】

他の側面では、本発明は、少なくとも 1 つの式 (1) の化合物又はその塩を含有する医薬組成物に関する。更に他の側面では、本発明は、本発明の化合物を用いた炎症又は増殖性状態を治療する方法に関する。また、本発明は、本発明の化合物を用いた心不全及びアルツハイマー病と関連する状態の治療に関する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

式 (1) の化合物は、とりわけ α-アイソフォーム (α-イソ型) の p38 キナーゼの過剰活性によって特徴付けられる状態の治療に有効である。「上昇された p38-α 活性によって特徴付けられた」状態には、当該酵素が増加された量で存在する状態又は当該酵素がその本来の活性が上昇するよう修飾された状態又は前二者が同時に生起した状態が含まれる。従って、「上昇された活性」は、その原因に関わらず、当該タンパク質の有効性が不所望に大きい任意の状態をいう。

【0012】

本発明の化合物は、p38-α キナーゼが上昇された活性を示す状態において有用である。これらの状態は、線維症及び器官硬化症が、炎症、酸化傷害、低酸素、変動された温度又は容積モル浸透圧濃度によって引き起こされる状態又はそれらを伴う状態、細胞ストレス、アポトーシス又はネクローシスを引き起こす状態である。これらの状態には、虚血-再灌流傷害、鬱血性心不全、進行性肺及び気管支繊維症、肝炎、関節炎、炎症性腸疾患、糸球体硬化症、間質性副腎線維症、眼、膀胱及び生殖系の慢性瘢痕疾患、骨髄異形成症、慢性感染性又は自己免疫性状態、及び外傷性又は手術起因創傷が含まれる。これらの状態は、p38-α を阻害する化合物によって治癒され得ることはもちろんである。更に、本発明の化合物による治療方法は、後述のとおりである。

【0013】

本発明の化合物

【0014】

本発明において有用な化合物は、2つの必須的置換基を含むインドール系化合物誘導体である。当該置換基の一方、即ちAは、インドールの2位又は3位に相応する部位に位置する。当該必須的置換基の他方は、インドール窒素におけるアミノ置換基である。

【0015】

上記の説明中には、分子の所定の位置が「非妨害性置換基」を許容すると記載してある。この術語を使用した理由は、当該置換基が、当該位置においては、一般的に言って、全体として呈する当該分子の本質的な活性に関連しないということである。当該位置においては極めて多様な置換基を適用することができ、また、特定された任意の置換基が「非妨害性」であるか否かを決定することは、当業者であれば容易に実行できる。

10

【0016】

本書において、「非妨害性置換基」とは、p38- α 活性を阻害する式(1)の化合物の能力を質的に損なわれない状態に維持する置換基をいうものとする。従って、この置換基は、p38- α の阻害の程度を変化させることもあり得る。しかしながら、式(1)の化合物p38- α 活性を阻害する能力を維持する限り、該置換基は「非妨害性」とであると分類される。任意の化合物のp38- α 活性を阻害する能力を求めるためのアッセイは多々存在し、当業者であれば容易に利用できる。この評価のための全血アッセイを以下に説明する：p38- α に対する遺伝子をクローン化した。タンパク質は、組換え的手法により調製することができる。その活性の評価には、任意に選択された化合物の当該活性を妨害する能力の評価も含まれる。分子の本質的特徴は厳格に規定される。「非妨害性置換基」によって占有される位置は、当業者に知られている通常の有機成分によって置換することも可能である。そのような置換基の外延(outer limits)を調べることは本発明には関係が無い。本化合物の本質的特徴は、本書に詳細に示されるとおりである。

20

【0017】

更に、 L^1 及び L^2 は、本書においては、リンカーとして記載されており、本分子の部分間に距離を付与することを目的としている。典型的なリンカーには、アルキレン、即ちアルケニレン—即ち二重結合(一方の末端における二重結合を含む。)—を含有するアルキレン成分が含まれる。他の好適なリンカーには、例えば、置換アルキレン又はアルケニレン(カルボニル成分を含む。)等が含まれる。好ましい一実施形態では、 L^1 はカルボキシル基である。他の好ましい一実施形態では、 L^2 はアルキレン、又はフェニル又はメチル基で置換されたアルキレンである。

30

【0018】

本書において、「ハイドロカルビル(hydrocarbyl)残基」とは、炭素及び水素のみを含有する残基をいうものとする。この残基は、脂肪族又は芳香族、直鎖状、環状、分枝状、飽和又は不飽和の何れであってもよい。しかしながら、ハイドロカルビル残基は、そのように指称される場合、置換残基の構成要素として炭素及び水素の他にヘテロ原子を含有することもある。従って、そのようなヘテロ原子を含有すると特に言及された場合、ハイドロカルビル残基は、カルボニル基、アミノ基、水酸基等を含有し得、又はハイドロカルビル残基の「骨格」の内部に(「骨格」の一部として)ヘテロ原子を含有し得る。

40

【0019】

本書において、「無機残基」とは、炭素を含有しない残基をいうものとする。例えば、ハロ、ヒドロキシ、 NO_2 又は NH_2 が該当するが、これらに限定されない。

【0020】

本書において、術語「アルキル」、「アルケニル」及び「アルキニル」には、直鎖状、分枝状及び環状の一価の置換基が含まれる。例えば、メチル、エチル、イソブチル、シクロヘキシル、シクロペンチルエチル、2-プロペニル、3-ブチニル等が該当する。典型的には、アルキル、アルケニル及びアルキニル置換基は、1-10C(アルキル)又は2-10C(アルケニル又はアルキニル)を含有するが、好ましくは、1-6C(アルキル)又は2-6C(アルケニル又はアルキニル)を含有する。ヘテロアルキル、ヘテロアル

50

ケニル及びヘテロアルキニルも同様に定義されるが、骨格残基内部に1-2個のヘテロ原子O、S又はN又はそれらの任意の組合せを含有し得る。

【0021】

本書において、「アシル」は、カルボニル基を介して更なる他の残基と結合されたアルキル、アルケニル、アルキニル及びそれらの関連するヘテロ型の定義を含む。

【0022】

「芳香族」成分とは、フェニル又はナフチルのような単環又は融合二環成分をいうが、1又は2以上のヘテロ原子を含有するものも含まれるものとする。「複素芳香族」自体は、O、S及びNから選択される1又は2以上のヘテロ原子を含有する単環又は融合二環系をいうものとする。ヘテロ原子の包含は、5員環及び6員環の包含を可能にする。従って、典型的な芳香族系には、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、イソキノリル、キノリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル等が含まれる。環系全体に亘る電子分布の観点から芳香族の性質を有する任意の単環又は融合二環系はこの定義に含まれる。典型的には、該環系は、5-12環員原子を含有する。

10

【0023】

同様に、「アリアルアルキル」及び「ヘテロアリアルアルキル」とは、置換又は非置換型、飽和又は不飽和型の、典型的には1-6Cの炭素鎖等の炭素鎖を介して他の残基と結合した芳香族及びヘテロ芳香族系をいうものとする。当該炭素鎖は、これらの置換基をアシル成分としてアリアルアルキル等に付与することを可能とするカルボニル基を含むことも可能である。

20

【0024】

式(1)の化合物が1又は2以上のキラル中心を有する場合、本発明は、付加的に、純粋な形態及び混合型のステレオアイソマー又はエナンチオマーを含む。

【0025】

一実施形態において、本化合物の L^2 に結合するArの原子と α 環との間の部分に関し、 L^1 及び L^2 は、置換基Arと α 環との間に4.5~24Å、好ましくは6~20Å、より好ましくは7.5~10Åの間隔(距離)を形成するリンカーであることが好ましい。この間隔は、 α 環の中心と、リンカー L^2 が結合するArの原子との間で測定される。典型的には、勿論限定されるべきではないが、 L^1 及び L^2 の或る実施形態は、CO及びその同配体(アイソスター)、又は置換同配体、又はより長い炭素の形態をなす。 L^1 及び/又は L^2 は、任意的に非妨害性置換基で置換されたアルキレン又はアルケニレンであってよく、又は L^1 又は L^2 は、N、S又はOのようなヘテロ原子であるかヘテロ原子を含んでいてもよい。そのような置換には、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリアル、アリアルアルキル、アシル、アロイル、ヘテロアリアル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアリアルアルキル、NH-アロイル、アリアルアシル、ヘテロアリアルアシル、ハロ、OR、NR₂、SR、SOR、SO₂R、OCOR、NRCOR、NRCONR₂、NRCOOR、CONR₂、RCO、COOR、アルキル-OOR、SO₃R、CONR₂、SO₂NR₂、NRSO₂NR₂、CN、CF₃、R₃Si及びNO₂からなる群から選択される成分が含まれるが、それらに限定されない。但し、Rはそれぞれ互いに独立にH、アルキル、アルケニル又はアリアル又はそれらのヘテロ型であり、該2つの置換基は結合してカルボニル成分又は該カルボニル成分のオキシム、オキシムエーテル、オキシムエステル若しくはケタールを形成してもよい。

30

40

【0026】

CO及びCH₂の同配体は、SO、SO₂又はCHOHを含む。CO及びCH₂が好ましい。

【0027】

Arは、フェニル又はチエニルであり、これらは任意的に置換されていてもよい。

【0028】

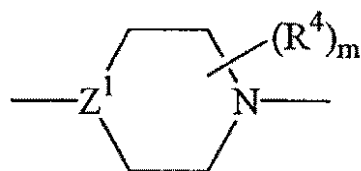
50

A r 上の置換基は、それぞれ互いに独立に、O、S 及び N から選択される 0 ～ 5 個のヘテロ原子を含有するハイドロカルビル残基（1－20C）であるか、又は有機残基である。好ましい置換基には、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アシル、アロイル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアルキルアリール、NH－アロイル、アリールアシル、ヘテロアリールアシル、ハロ、OR、NR₂、SR、SOR、SO₂R、OCOR、NRCOR、NRCO NR₂、NRCOOR、OCONR₂、RCO、COOR、アルキル－OOR、SO₃R、CONR₂、SO₂NR₂、NR SO₂NR₂、CN、CF₃、R₃Si 及び NO₂ からなる群から選択されるものが含まれる。但し、R はそれぞれ互いに独立に H、アルキル、アルケニル又はアリール又はそれらのヘテロ型であり、隣接する部位に位置する該任意的な置換基の 2 つは結合して、任意的に置換された芳香性又は非芳香性、飽和又は不飽和の融合 3－8 員環を形成してもよい。より好ましい置換基には、ハロ、アルキル（1－4C）、アルコキシ（1－6C）が含まれ、一層好ましくは、フルオロ、クロロ及びメチルが含まれる。これらの置換基は、A r のアリール環の利用可能な全ての部位、好ましくは 1 ～ 2 ヶ所、最も好ましくは 1 ヶ所を占有してもよく、又はフェニル若しくはチエニルは非置換であってもよい。ハロのようなある種の置換基は、当業者には既知のように、更に置換を受けることはないことは勿論である。

10

【0029】

L¹ と L² の間には、以下の式のピペリジン又はピペラジン残基が介在する：



20

【0030】

Z¹ は CR⁵ 又は N であり、R⁵ は H 又は非妨害性置換基である。非妨害性置換基 R⁵ には、ハロ、アルキル、アルコキシ、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、ヘテロアリール、アシル、カルボキシ、又はヒドロキシが含まれるが、これらに限定されない。好ましい実施形態では、Z¹ が CH 又は N である化合物が含まれる。

【0031】

R⁴ は、O、S 及び N から選択される 0 ～ 5 個のヘテロ原子を含有するハイドロカルビル残基（1－20C）のような非妨害性置換基を表す。好ましくは、R⁴ は、アルキル、アルコキシ、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、RCO、アシル、ハロ、CN、OR、NRCOR 又は NR₂ である。但し、R は H、アルキル（好ましくは 1－4C）、アリール、又はそれらのヘテロ型である。個々の適切な置換基は、それ自体、非置換であるか又は 1－3 置換基によって置換されている。これらの置換基は、好ましくは互いに独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アシル、アロイル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアルキルアリール、NH－アロイル、ハロ、OR、NR₂、SR、SOR、SO₂R、OCOR、NRCOR、NRCO NR₂、NRCOOR、OCONR₂、RCO、COOR、アルキル－OOR、SO₃R、CONR₂、SO₂NR₂、NR SO₂NR₂、CN、CF₃、R₃Si 及び NO₂ を含む群から選択される。但し、R は互いに独立に H、アルキル、アルケニル又はアリール又はそれらのヘテロ型である。隣接する部位に位置する 2 つの R⁴ は結合して任意的に置換された芳香性又は非芳香性、飽和又は不飽和の融合 3－8 員環を形成してもよく、又は R⁴ は、=O 又はそのオキシム、オキシムエーテル、オキシムエステル又はケタールである。R⁴ は環に m 個存在してもよい。m は 0 ～ 4 の整数である。R⁴ は、好ましい実施形態では、アルキル（1－4C）とりわけ 2 つのアルキル置換基と、カルボニルである。R⁴ は、最も好ましくは、ピペリジニル又はピペラジニル環の 2 位及び 5 位又は 3 位及び 6 位に位置する 2 つのメチル基、又は該環の好ましくは 5 位に位置する =O である。

30

40

50

置換型はキラルであってもよい。単離された1つのエナンチオマーが好ましいであろう。

【0032】

R^3 も非妨害性置換基を表す。そのような置換基には、O、S及び／又はNから選択される0～2個のヘテロ原子を含有するヒドロカルビル残基（1－6C）、及び無機残基が含まれる。 n は0～3の整数であり、0又は1が好ましい。 R^3 で表される置換基は、好ましくは、互いに独立に、ハロ、アルキル、ヘテロアルキル、OCOR、OR、NRCOR、SR又は NR_2 である。但し、RはH、アルキル、アリール、又はそれらのヘテロ型である。 R^3 は、より好ましくは、アルキル、アルコキシ又はハロから選択され、最も好ましくはメトキシ、メチル、及びクロロから選択される。最も好ましくは、 n が0で α 環が非置換（但し L^1 を除く）であるか、 n が1で R^3 がハロ、アルコキシ又は低級アルキルである。 10

【0033】

R^6 はそれぞれ互いに独立にH、アルキル（1－6C）、アルケニル（2－6C）、アルキニル（2－6C）、アシル（1－6C）、アリール、アリールアルキル又はアリールアシルであるが、これらは全て1又は2以上のヘテロ原子を含有してもよい。 R^6 としてのこれら置換基は全て、水素を除き、任意的に、ハロ、OCOR、OR、NRCOR、SR、又は NR_2 によって置換を受けてもよい。但しRはH、アルキル、アルケニル又はアシル、又はそれらのヘテロ原子含有型である。更に、 R^6 置換基は、当該 R^6 置換基上の任意の置換基も含めて、環状窒素含有環（cyclic nitrogen containing ring）を形成してもよい。好ましくは、 R^6 は、それぞれ、水素、アルキル（1－4C）又はアミノアルキルであり、2つの R^6 置換基を架橋することにより得られる環型を含む。好ましい実施形態では、アミノ、ジメチルアミノ、ピペラジニル、ピペリジニル、オキサゾリル等のインドール窒素の置換基も含まれる。他の好ましい一実施形態では、一方の R^6 がHでありかつ他方の R^6 がCORであるか（但しRがメチルであると好ましい）、又は各 R^6 がアルキル、より好ましくはメチルである。他の一実施形態では、一方の R^6 がHでありかつ他方の R^6 がH以外の置換基である。 20

【0034】

必須的置換基 NR^6_2 は、本発明の化合物の優れた活性特性に寄与する。

【0035】

必須的置換基CAは3位に位置するのが好ましい。この置換基が占有する部位が何れであっても、他方の部位は CR^1 である（が位置する）。好ましい実施形態では、 R^1 には水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アシル、アロイル、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアルキルアリール、NH－アロイル、ハロ、OR、 NR_2 、SR、SOR、 SO_2R 、OCOR、NRCOR、NRCONR₂、NRCOOR、CONR₂、 SO_2NR_2 、 $NRSO_2NR_2$ 、CN、 CF_3 、 R_3Si 及び NO_2 が含まれる。但し、Rはそれぞれ互いに独立にH、アルキル、アルケニル又はアリール又はそれらのヘテロ型である。最も好ましくは、 R^1 は、H、アルキル、例えばメチルである。 R^1 の他の好ましい形態には、H、アルキル、アシル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ハロ、OR、 NR_2 、SR、NRCOR、アルキル－OOR、RCO、COOR及びCNが含まれる。但し、Rはそれぞれ互いに独立にH、アルキル、又はアリール、又はそれらのヘテロ型である。 30 40

【0036】

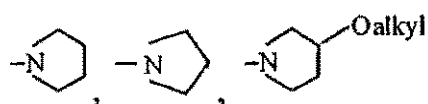
Aは $-W_i-COX_jY$ であり、Yは COR^2 で、 R^2 は非妨害性置換基である。WとXはそれぞれスペーサであり、例えば、任意的に置換されたアルキル、アルケニル、又はアルキニルであってよく、 i と j はそれぞれ0又は1である。WとXは非置換であると好ましい。2つのカルボニル基が隣り合うよう j が0であると好ましい。好ましくは i も0であり、これにより近位のCOが環に隣接（直結）する。しかしながら、近位のCOが環から離隔された化合物は、最初にグリオキサリ置換された β 環の選択的還元によって容易に調製することができる。本発明の最も好ましい実施形態では、 α/β 環系は3位にCA 50

を有するインドールであり、かつAは COCOR^2 である。

【0037】

R^2 によって表される非妨害性置換基は、 R^2 がH以外の場合、O、S及び／又はNから選択される0～5個のヘテロ原子を含有するヒドロカルビル残基(1-20C)であるか又は無機残基である。好ましい実施形態では、 R^2 はH、又は直鎖状又は分枝状のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアリールアルキルであって、それぞれ更に任意的にハロ、アルキル、ヘテロアルキル、OR、 NR_2 、 OCOR 、 NRCOR 、 NRCONR_2 、 NRSO_2R 、 NRSO_2NR_2 、 CONR_2 、又は R_3Si で置換されてもよく、Rはそれぞれ互いに独立にH、アルキル、アルケニル又はアリール又はそれらのヘテロ原子含有型であり、或いは、 R^2 は、OR、 NR_2 、SR、 NRCONR_2 、 CONR_2 、又は NRSO_2NR_2 であり、Rはそれぞれ互いに独立にH、アルキル、アルケニル又はアリール又はそれらのヘテロ原子含有型であり、及び同じ原子に結合した2つのRが3-8員環を形成してもよく、該環が、更に、それぞれ任意的にハロ、SR、OR、 NR_2 、 OCOR 、 NRCOR 、 NRCONR_2 、 NRSO_2R 、 NRSO_2NR_2 、 CONR_2 、又は R_3Si で置換された、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルによって置換されてもよく、Rはそれぞれ互いに独立にH、アルキル、アルケニル又はアリール又はそれらのヘテロ原子含有型であり、同じ原子に結合した2つのRが、任意的に上記のように置換された3-8員環を形成してもよい。より好ましい実施形態では、 R^2 は NR_2 であり、一層より好ましくは、 NR_2 の一方のRがメチルであり、他方がメチル以外の置換基である。例えば、 NR_2 は NHCH_3 、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CHCH}_2$ 又は $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ である。他の好ましい一実施形態では、 R^2 は NR_2 であるが、各 R_2 はメチル以外、好ましくは

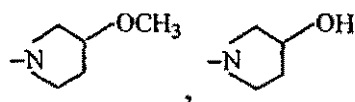
(A)



30

より好ましくは

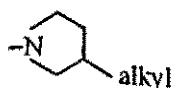
(B)



40

又は

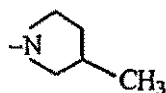
(C)



とりわけ

(D)

50



である。

【0038】

他の好ましい実施形態では、 R^2 は、H、アルキル、ヘテロアリールアルキル、 $-NR_2$ 、アリール、ヘテロアリール、 $-COOR$ 、 $-NHRNR_2$ 、ヘテロアリール $-COOR$ 、ヘテロアリールオキシ、 $-OR$ 、ヘテロアリール $-NR_2$ 、 $-NRO R$ であり、RはH又はアルキルである。最も好ましくは、 R^2 は、イソプロピルピペラジニル、メチルピペラジニル、ジメチルアミン、ピペラジニル、イソブチルカルボキシレート、オキシカルボニルエチル、モルフォリニル、アミノエチルジメチルアミン、イソブチルカルボキシレートピペラジニル、オキシピペラジニル、エチルカルボキシレートピペラジニル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシ、メチル、アミン、アミノエチル、ピロリジニル、アミノプロパンジオール、ピペリジニル、ピロリジニル $-$ ピペリジニル、又はメチルピペリジニルである。

【0039】

式(1)の化合物は、塩酸、硫酸、臭化水素酸、又はリン酸のような無機酸の塩又は酢酸、酒石酸、琥珀酸、安息香酸、サリチル酸等のような有機酸の塩を含む当該化合物の医薬的に許容可能な酸付加塩(acid-addition salts)の形態で提供されてもよい。式(1)の化合物中にカルボキシル成分が存在する場合、該化合物は、医薬的に許容可能なカチオンを有する塩として提供されてもよい。

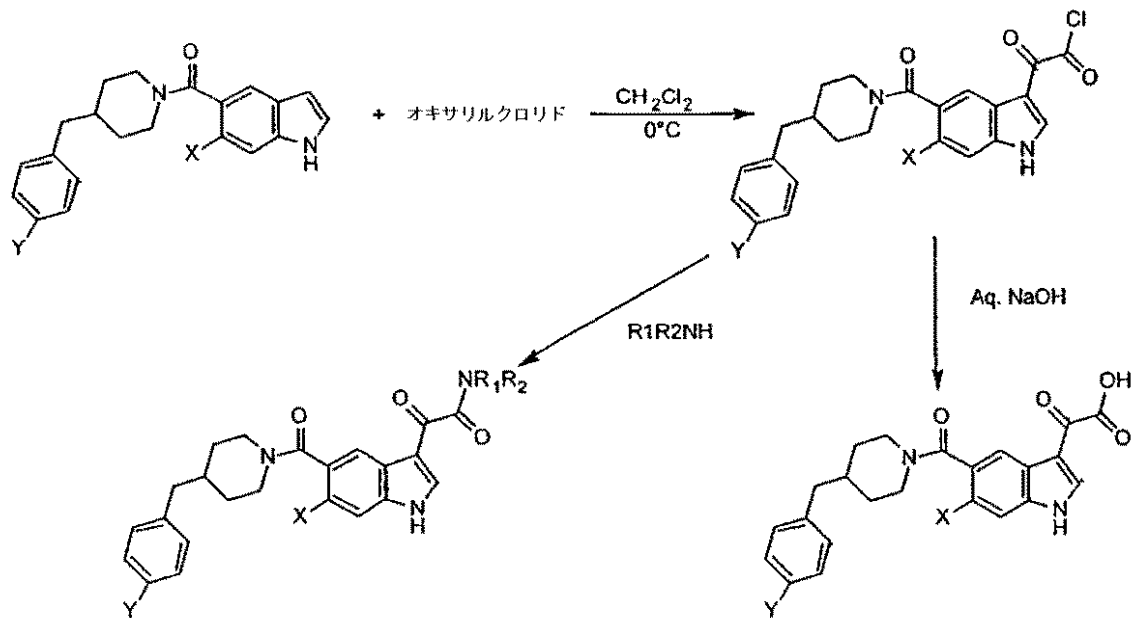
【0040】

本発明の化合物の合成

【0041】

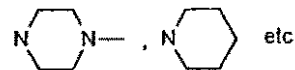
以下の反応スキームは、4-ベンジルピペリジニル $-$ インドール $-$ 5-カルボキサミドの、本発明のグリオキサール酸化合物及びその誘導体への変換についての説明図である。

【0042】



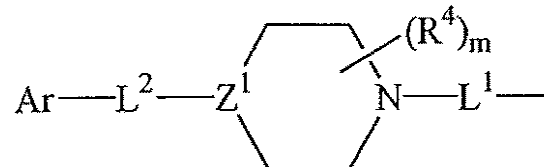
$X = \text{OCH}_3, \text{Cl}, \text{CH}_3$; $Y = \text{H}, \text{ハロゲン etc.}$

$\text{NR}_1\text{R}_2 = \text{NH}_2, \text{NH-アルキル}, \text{NH-アリール}, \text{N-ジアルキル},$



【0043】

勿論、図中5位の4-ベンジルピペリジニルカルボニルは、



のように一般化することができ、3位のグリオキサリ型置換基は、 $\text{W}_i \text{COX}_j \text{Y}$ と一般化することができる。

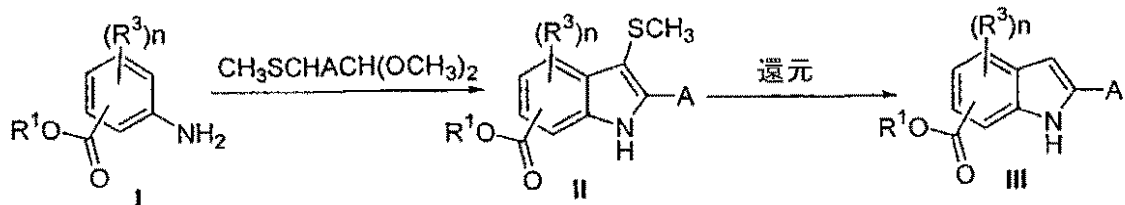
【0044】

本発明の化合物の合成方法は、一般に、当業者には既知である。

【0045】

以下の一般的スキームは、そのような方法の説明である。

【0046】



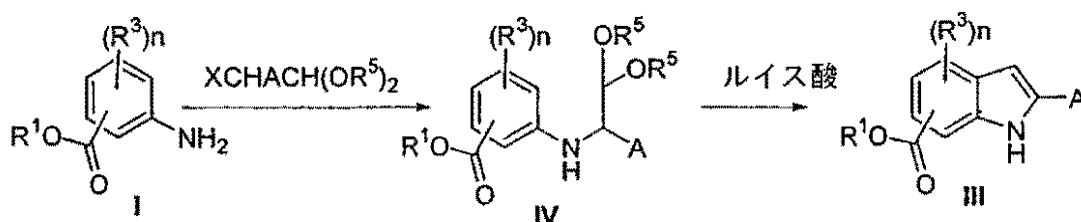
スキーム 1

【0047】

Iのような置換アミノ安息香酸エステルは、低温下メチレンクロリド中でチオメチルアセトアルデヒドジメチルアセタール及びN-クロロサクシニアミドのような試薬で処理し、次いでメチレンクロリド、ジクロロエタン又はクロロホルム中で還流下トリエチレンジアミンのような塩基で処理し、スキームIのインドールIIを生成することができる。エタノール、メタノール又はイソプロパノールのような適切な溶媒中でレーニーニッケルのような試薬によって処理することにより、対応するインドールカルボン酸エステルが得られる。該エステルを塩基性条件下で加水分解すると、所望の置換インドールカルボン酸が得

られる。

【0048】



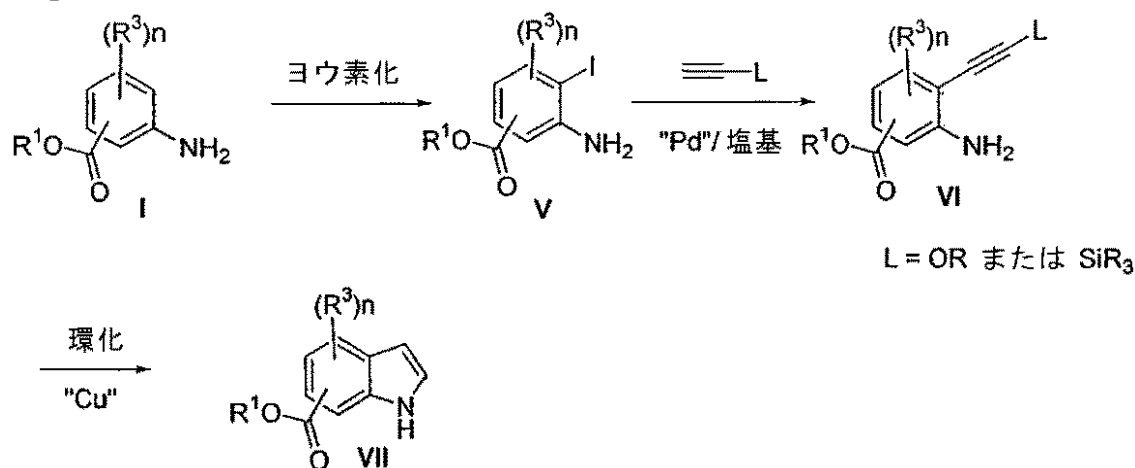
スキーム 2

10

【0049】

また、置換アミノ安息香酸エステル I は、硫酸ナトリウムの存在下酢酸中のトリアセトキシホウ化水素ナトリウムのような試薬による還元性アルキル化の条件下適切なアルデヒドにより、スキーム 2 のケタール I V に変換可能である。次いで、このアミンを環流下ジクロロメタン又はジクロロエタン中で塩化アルミニウム、塩化チタン、 BF_3 - エーテル化合物のようなルイス酸で処理することにより、対応する置換インドールメチルエステルが、適切な置換により得られる。

【0050】



スキーム 3

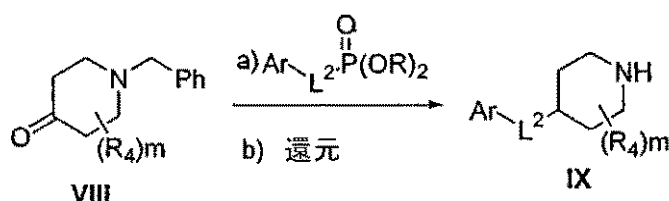
30

【0051】

他の方法では、ジメチルホルムアルデヒドのような適切な溶媒中で置換アミノ安息香酸エステル I をヨウ素及び過ヨウ素酸ナトリウムで処理することにより、スキーム 3 の対応するヨードアニリン V が得られるであろう。このアニリンを、パラジウム及び銅のような適切な触媒及びトリエチルアミンのような塩基の存在下、トリメチルシリルアセチレン又はエチルエチニルエーテルのようなアセチレンと結合することにより、VI のようなシリル結合産物が得られる。次いで、ジメチルホルムアミドのような溶媒中かつヨウ化銅のような触媒の存在下で環化することにより、適切に置換されたインドール VII が得られるであろう。

40

【0052】



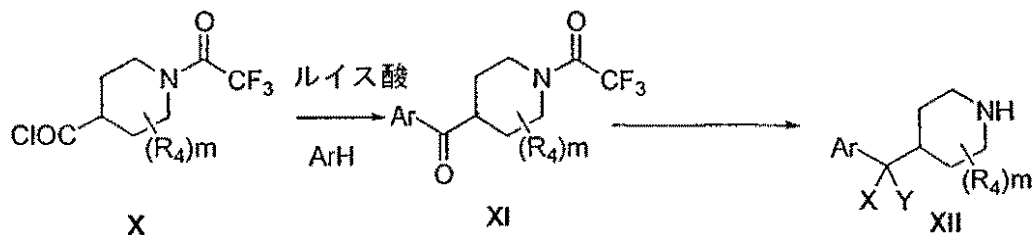
スキーム 4

【0053】

50

スキーム 4 の V I I I のような適切なピペリドン、水素化ナトリウムのような塩基の存在下置換ベンジルホスホン酸エステルで処理することにより、I X のような対応する置換 4-ベンジルピペリジンに還元可能なアルケンを生成することにより、必要なピペリジンの合成を行うことができる。水素化は、通常、メタノール、エタノール及び酢酸エチルのような溶媒中触媒金属の存在下で実行される。

【0054】



10

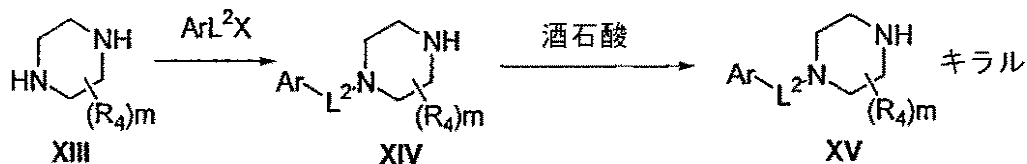
スキーム 5

【0055】

他の方法の 1 つでは、塩化アルミニウムのようなルイス酸の存在下における適切に置換されたベンゼン (ArH) のアシル化に使用可能な X のような塩化イソニペコトイルを用いて、スキーム 5 のケトン XI を生成することができるであろう。次いで、一般的に知られている方法及び経路を用いて XI のカルボニル成分を更に修飾することにより、所望の化合物 XII を生成することができる。

20

【0056】



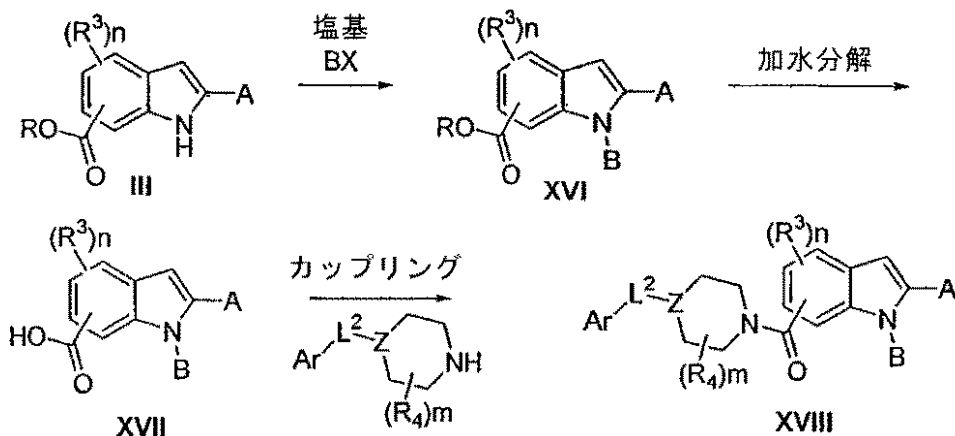
スキーム 6

【0057】

置換ピペラジンを、塩基又は他の触媒試薬の存在又は不存在下種々のかつ適切な ArL²X と反応させることにより、スキーム 6 の置換ピペラジン XV を生成することができる。これらの置換ピペラジンを、更に、酒石酸のようなキラル分離剤を用いてキラル成分 (複数) に分離することにより、置換ピペラジン XV の任意のエナンチオマーを得ることができる。

30

【0058】



40

スキーム 7

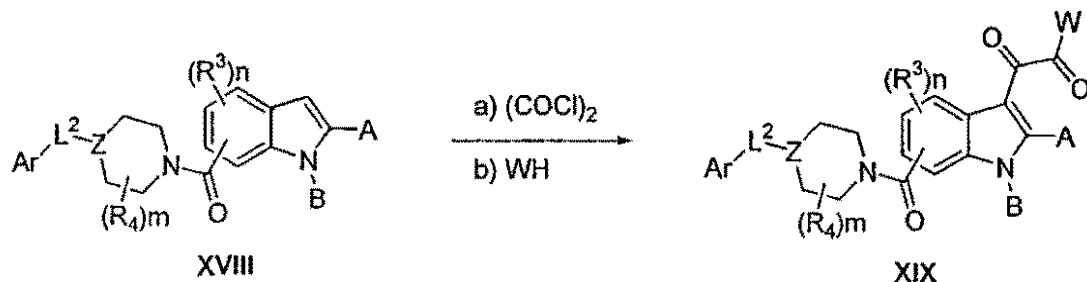
【0059】

化合物 I I I を、異なる複数の溶媒中で水素化ナトリウムのような塩基の存在下異なる複数の置換基を含有するスキーム 7 のハロゲン化物、酸塩化物及び他の求電子試薬 (BX

50

）で処理することにより、X V I 型の化合物を生成することができる。次いで、この化合物を、水性塩基のような適切な試薬で処理することにより、対応する酸 X V I I に変換することができる。次いで、この酸を、塩化メチレン、ジメチルホルムアミドを含む種々の溶媒中で E D A C . H C l のようなカップリング剤を用いて置換アミン I X、X I I 又は X V と結合することにより、化合物 X V I I I が得られる。

【 0 0 6 0 】



10

スキーム 8

【 0 0 6 1 】

化合物 X V I I I を、まず、無水条件下で塩化メチレン中の塩化オキサリルのような酸塩化物で処理し、次いで、種々の求核試薬 WH で処理することにより、スキーム 8 の X I X 型の化合物を生成することができる。

【 0 0 6 2 】

20

スキーム 9

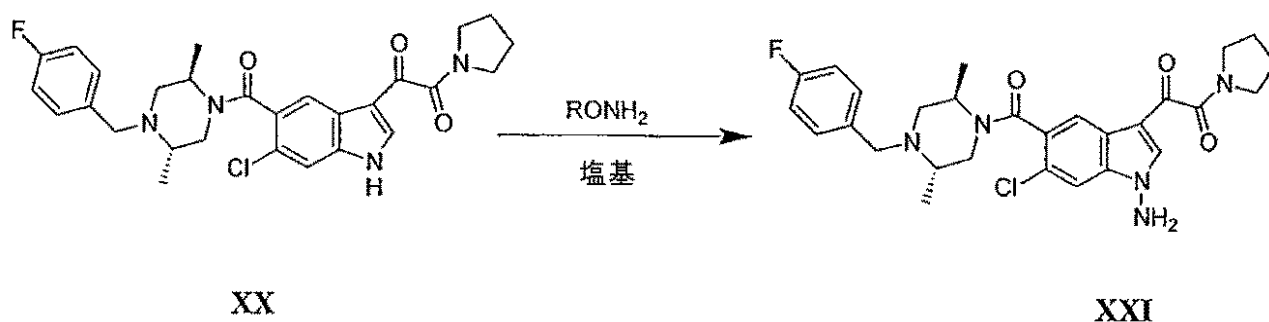
【 0 0 6 3 】

インドール窒素は、2002年7月11日に出願された「N-アミノ化のための改良された試薬 (Improved Reagents for N-Amination)」という表題の米国仮特許出願第 60 / 395, 693 号、2003年7月11日に出願された「N-アミノ化のための改良された試薬 (Improved Reagents for N-Amination)」という表題の米国特許出願第 号 (代理人整理番号第 219002030100 号) 及びテトラヘドロノンレット (Tetrahadron Lett.), vol.23, No.37, 3835-3836 頁、1982 年 (これらの文献は全て引用を以って本書に繰り込みここに記載されているものとみなす。) に記載されたもののような N-アミノ化試薬によってアミノ化することができ、化合物 X X は N-アミノ化試薬と反応してインドール N-置換化合物 X X I を生成する。

30

【 0 0 6 4 】

アミノ化のスキーム



40

【 0 0 6 5 】

N-アミノ化試薬 $RONH_2$ の例には、R が、



であるものが含まれる。ここに、 a と b は CF_3 、 NO_2 、 CN 又は他の電子吸引基である。

【0066】

p38- α キナーゼ阻害のアッセイ

10

【0067】

後述するアッセイ方法の何れに対しても、 $\text{TNF-}\alpha$ 生産はp38- α キナーゼの活性と関連する。

【0068】

A. p38キナーゼ阻害に関するヒト全血アッセイ

【0069】

健康な男性のボランティアから静脈血をヘパリン処置したシリンジに採取し、採取後2時間以内に使用する。試験化合物を100% DMSOに溶解し、0~1mMの範囲の薬物濃度の1 μ lアリコートをして24ウェルマイクロタイタープレート（ヌンクロン・デルタ・エスアイ（Nuncclon Delta SI）、アプライド・サイエンティフィック、サウス（So.）・サンフランシスコ、カリフォルニア州）の四つ組のウェルに施与する。全血を1ml/ウェルの体積で添加し、得られた混合物を37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 の加湿雰囲気下一定の振盪（タイター・プレート・シェイカー、ラブライン（Lab-Line）・インスツルメント、インク、メルローズパーク、イリノイ州）を加えながら15分間インキュベートする。全血は希釈しないか、又はRPMI 1640（ギブコ（Gibco）31800+ NaHCO_3 、ライフ・テクノロジー、ロックヴィル、メリーランド州、及びエムディー・アンド・サイオス（MD and Scios）、インク、サニーヴェール、カリフォルニア州）で最終希釈度1:10で培養する。インキュベーションの終了時に、10 μ lのLPS（大腸菌0111:B4、シグマ・ケミカル・コー、セントルイス、ミズーリ州）を各ウェルに添加し、非希釈全血及び1:10希釈全血に対し、それぞれ、最終濃度1 $\mu\text{g/ml}$ 及び0.1 $\mu\text{g/ml}$ とする。インキュベーションを更に2時間続行する。マイクロタイタープレートを氷浴に置くことにより反応を停止し、4 $^{\circ}\text{C}$ 10分間3000rpmの遠心分離により血漿又は無細胞上清を収集する。血漿試料は、キアンチキン（Quantikine）・ヒューマン・ $\text{TNF-}\alpha$ ・アッセイ・キット（アールアンドディー（R&D）・システムズ、ミネアポリス、ミネソタ州）の指示に従うELISAによる $\text{TNF-}\alpha$ レベルのアッセイをするまで-80 $^{\circ}\text{C}$ で保存する。

20

30

【0070】

対照と比較して50%の低下を引き起こす阻害剤の濃度を用いて IC_{50} 値を計算する。

【0071】

B. p38キナーゼ阻害に関する濃縮単核細胞アッセイ

40

【0072】

濃縮単核細胞アッセイ（その手順は後述する）は、凍結保存ヒト末梢血単核細胞（HPBMCs）（クローンティクス（Clonetics）・コープ）をリンスし、細胞成長培地の温混合物中に再懸濁することにより開始する。次いで、再懸濁細胞をカウントし、24ウェルマイクロタイタープレートに1 $\times 10^6$ 細胞/ウェルで播種する。次いで、マイクロタイタープレートをインキュベーターにセットして1時間おき、各ウェルにおいて細胞を定着（沈降）させる。

【0073】

細胞を定着（沈降）させた後、培地を吸引し、100ng/mlのサイトカイン刺激因

50

子リポ多糖 (LPS) と試験化合物とを含む新鮮培地をマイクロタイタープレートの各ウェルに添加する。このため、各ウェルは、HPBMCs、LPS及び試験化合物が含有することとなる。次いで、細胞を2時間インキュベートし、酵素結合免疫測定法 (ELISA) を用いてサイトカイン：腫瘍壊死因子アルファ (TNF- α) を定量する。TNF- α のレベルを検出するためのそのようなELISA (キット) の1つは、R&Dシステムズにより市販されている。次いで、HPBMCsによるTNF- α 産生量をウェル毎に対照ウェルと比較し、問題の化合物がサイトカイン産生の阻害剤として作用しているか否かを決定する。

【0074】

HPBMCsにおけるLPS誘導サイトカイン合成

10

凍結保存HPBMC (カタログ番号 (cat #) CC-2702、クローンティクス・コープ)

LGM-3 培地 (カタログ番号 (cat #) CC-3212、クローンティクス・コープ)

LPSストック 10 μ g/ml (カタログ番号 L2630、血清型 0111:B4、シグマ)

ヒトTNF- α ELISA (R&Dシステムズ)

DNase I (10 mg/ml ストック)

20

細胞の調製

LGM-3 培地を 37°C に加温

DNase I ストック 5 μ l を 10 ml の培地に添加

細胞を急速解凍し上記 (培地) に分散

室温で 10 分間 200 $\times$ g の遠心分離

ペレットに 10 ml 滅菌 PBS を添加

室温で 10 分間 200 $\times$ g の遠心分離

ペレットを 10 ml の LGM-3 に再懸濁し、LGM-3 で 50 ml に希釈

細胞数のカウント

1 $\times$ 10⁶ 細胞/ウェルに調節

30

24 ウェルプレートに 1 ml / ウェルで播種

プレートをインキュベーターにセットし、1 時間培養 (plate down)

インキュベーション培地の調製

LPS 100 ng/ml を含有する LGM-3 (例えば培地 50 ml と LPS ストック 0.5 ml)

2 ml アリコートに分注し、1000 $\times$ 阻害剤希釈を添加

40

インキュベーション

【0075】

細胞の沈降培養後、培地を吸引し、1 ml の関連インキュベーション培地で被覆する。プレートをインキュベーターに戻し、2 時間～24 時間おく。インキュベーション後除去した上清をラベルを付したチューブに移し、直ちにTNF (その他の) ELISA を実行するか、又は後のアッセイのために凍結保存する。

【0076】

対照と比べて 50 % の低下を引き起こす阻害剤の濃度を用いて IC₅₀ を計算する。

【0077】

投与及び使用

50

【0078】

本発明の化合物は、他の適応症 (indications) の中でも炎症と関連する状態の治療に
関し有用である。従って、式 (1) の化合物又はその医薬的に許容可能な塩は、サイトカ
インの過剰産生及び／又は心筋細胞、心線維芽細胞及びマクロファージのような細胞に対
する不適切なないし統制されないサイトカイン活性によって特徴付けられる状態に関し、
人間を含む哺乳類の予防又は治療処置のための薬物の製造に使用される。

【0079】

本発明の化合物は、TNF、IL-1、IL-6及びIL-8のようなサイトカイン、
即ち多くの異なる疾患状態及び症候群において重要な炎症誘発性成分であるサイトカイン
の産生を阻害する。従って、これらサイトカインの阻害は、多くの疾患の制御及び緩和に 10
利点を有する。本発明の化合物は、p38MAPK (又はp38)、CSBP、又はSAPK-2等様々に称されるMAPキナーゼファミリーのメンバーを阻害することが本書に
示される。このタンパク質の活性化は、例えば、リポ多糖やTNF及びIL-1のようなサイ
トカインによる治療によって引き起こされるストレスに応答した疾患の悪化を伴うこと
が示されている。従って、p38活性の阻害は、アルツハイマー病、冠動脈疾患、鬱血性
心不全、心筋症、心筋炎、血管炎、再狭窄、冠動脈形成後に発症するような疾患、アテロ
ーム性動脈硬化症、IBD、関節リウマチ、リウマチ性脊椎炎、骨関節炎、通風性関節炎
及びその他の関節炎状態、多発性硬化症、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)、喘息、慢性
閉塞性肺疾患 (COPD)、珪肺症、肺サルコシス (sarcosis)、敗血症、敗血症ショッ
ク、内毒素ショック、グラム陰性敗血症、毒素ショック症候群、虚血及び再灌流傷害によ 20
って特徴付けられる心不全及び脳不全 (脳卒中)、移植処置及び移植片除去のような外科
処置、心肺バイパス、冠動脈バイパス移植片、開放性及び非開放性頭部損傷を含むCNS
傷害、結膜炎及びブドウ膜炎のような炎症性眼状態、急性腎不全、糸球体腎炎、クローン
病又は潰瘍性大腸炎のような炎症性腸疾患、移植片対宿主疾患、骨粗鬆症のような骨吸収
疾患、II型糖尿病、ピレスिस (pyresis)、乾癬、悪液質、HIV、CMV及びヘルペ
スによって引き起こされるものののようなウイルス性疾患、及び大脳マラリアのような疾患
の治療に有利な効果を付与する薬物の能力を示唆する。

【0080】

ここ数年の間に、p38は、p38- α 、p38- β 、p38- γ 及びp38- δ と称
される一群のMAPキナーゼであることが示された。ヤング (Jiang), Y., et. al. J Bio 30
l Chem (1996) 271:17920-17926は、p38- α と密接に関連する372アミノ酸タンパ
ク質としてのp38- β の性質決定を報告した。ヤングらは、p38- α の活性とp38
- β の活性とを比較することにより、両者とも炎症誘発性サイトカイン及び環境性ストレ
スによって活性化されるが、p38- β は、優先的に、MAPキナーゼキナーゼ-6 (M
KKK6) 及び (より) 優先的に活性化転写因子2によって活性化されたと述べているが、
これは、別個の作用機構がこれら (2つ) の (アイソ) フォームに関係していることを示
唆している。

【0081】

クマー (Kumar), S., et al., Biochem Biophys Res Comm (1997) 235:533-538及びシュ
タイン (Stein), B., et al., J Biol Chem (1997) 272:19509-19517は、p38- α と7 40
3%同一性を有する364個のアミノ酸を含有するp38- β の第2のアイソフォーム、
p38- β 2を報告した。これらの報告は全て、p38- α がより広範な組織で発現する
のに対し、報告されたp38- β の第2のアイソフォームp38- β 2はCNS、心筋及
び骨格筋において優先的に発現されるように思われるにも関わらず、p38- β は炎症誘
発性サイトカイン及び環境性ストレスによって活性化されることの証拠を示している。更
に、活性化転写因子-2 (ATF-2) は、p38- α に対するよりもp38- β 2に対
してよりよい基質であることが観察された。これは、別個の作用機構がこれら2つの (ア
イソ) フォームに関係していることを示唆している。p38- β 1の生理学的役割は、人
間の組織中では見出すことができずかつp38- α の基質による適切なキナーゼ活性を示
さないもので、後二者の報告によって疑問を呈された。

【0082】

p 38- γ の同定は、リ(Li), Z., et al., Biochem Biophys Res Comm (1996) 228:334-340によって報告され、p 38- δ の同定は、ウォング(Wang), X., et al., J Biol Chem (1997) 272: 23668-23674とクマー,S., et al., Biochem Biophys Res Comm (1997) 235:533-538によって報告された。データは、これら2つのp 38アイソフォーム(γ 及び δ)は、その組織発現パターン、基質利用、直接的間接的刺激に対する応答、及びキナーゼ阻害剤に対する感受性の観点から、MAPKファミリーの独特なサブセットを構成すること示唆している。

【0083】

従って、本発明は、p 38- α の活性と関連する状態、とりわけ心肥大、虚血又は酸化的傷害のような他の環境性ストレス、高浸透圧性又はp 38- α キナーゼを活性化する他の剤ないし因子、又は心不全、例えば鬱血性心不全、心筋症及び心筋炎と関連する状態を治療するための、p 38- α の活性を阻害する化合物の使用を含む。 10

【0084】

本発明において有用な化合物及びその関連化合物の投与及び処方物(剤形)の態様は、(疾患)状態の性質、(疾患)状態の重症度、特定の被検体、及び医師の判断に依存する。また、処方物は、投与の態様に依存する。本発明の化合物は小分子なので、タブレット、カプセル、シロップ等を作成するために好適な医薬賦形剤を配合することにより、容易に経口投与することができる。経口投与のための好適な処方物は、緩衝剤、香料等のような微量成分を含有してもよい。処方物中の活性成分の量は、通常は、処方物全量に対し5%~95%の範囲にあるが、基材に応じて大幅に変更することができる。好適な基材としては、スクロース、ペクチン、ステアリン酸マグネシウム、ラクトース、落花生油、オリブ油、水等が該当する。 20

【0085】

本発明において有用な化合物は、座薬又はその他の経粘膜媒体によって投与することもできる。そのような処方物は、通常は、医薬的に許容可能な界面活性剤のような、粘膜を介した化合物の通過を促進する賦形剤を含む。

【0086】

本発明の化合物は、乾癬のような局所的(疾患)状態に対し、局所的に投与すること、又は皮膚に浸透することを意図した処方物に配合することも可能である。例えば、既知の方法で処方可能なローション、クリーム、軟膏等が該当する。 30

【0087】

本発明の化合物は、静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射又は腹腔内注射等のような注射によって投与することも可能である。このような使用のための典型的な処方物は、ハンス液又はリンガー液のような等張性媒体中の液体処方物である。

【0088】

その他の処方物としては、当業者に知られているような点鼻薬、リポソーム処方物、徐放性処方物等がある。

【0089】

好適な処方物であれな任意のものが使用できる。当業者に知られている処方物の一覧は、レミントン薬学(Remington's Pharmaceutical Sciences)、最新版、マック(Mack)・パブリッシング・カンパニー、イーストン、ペンシルヴェニア州に記載されている。この文献の参照は、当業者が通常行っていることである。 40

【0090】

本発明の化合物の投与量は、患者に応じて異なる幾つかの因子に依存する。しかしながら、一般的には、経口投与の一日量は、0.001~100mg/kg全体重、好ましくは0.01~50mg/kg全体重、より好ましくは0.01~10mg/kg全体重である。しかしながら、投与計画は、治療されるべき(疾患)状態及び医師の判断に応じて変化する。

【0091】

ここで、式(1)の化合物は、単独の(当該式に該当する化合物の内の1つの)活性成分として又は当該式に該当する複数の化合物の混合物として投与することができることに注意すべきである。更に、このp38キナーゼの阻害剤は、唯一の治療剤として又は他の治療剤と組合せて使用することも可能である。これら化合物と有効に組合せることができる薬物としては、例えば、天然又は合成副腎皮質ステロイド、とりわけプレドニゾン及びその誘導体、免疫系の細胞を標的するモノクローナル抗体、免疫性又は非免疫性サイトカインを標的する抗体又は可溶レセプター又はレセプター融合タンパク質、及び細胞分割、タンパク質合成、又はmRNA転写若しくは翻訳の小分子阻害剤、又は免疫細胞の分化若しくは活性化の阻害剤が該当する。

【0092】

10

上述のとおり、本発明の化合物は人間に使用できるのであるが、動物被検体の治療における獣医学的使用にも利用することができる。

【0093】

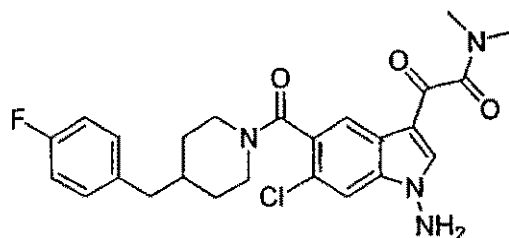
以下の実施例は、本発明を説明するためのものであって、本発明を限定することを意図したものではない。また、以下の実施例は、上記反応スキームの使用を説明することを意図している。

【実施例1】

【0094】

2- {1-アミノ-6-クロロ-5-[4-(4-フルオロベンジル)-ピペリジン-1-カルボニル]-1H-インドール-3-イル} -N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミドの調製

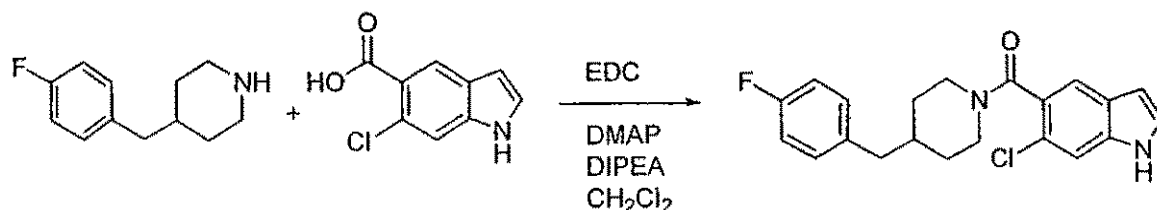
20



【0095】

ステップA

30



【0096】

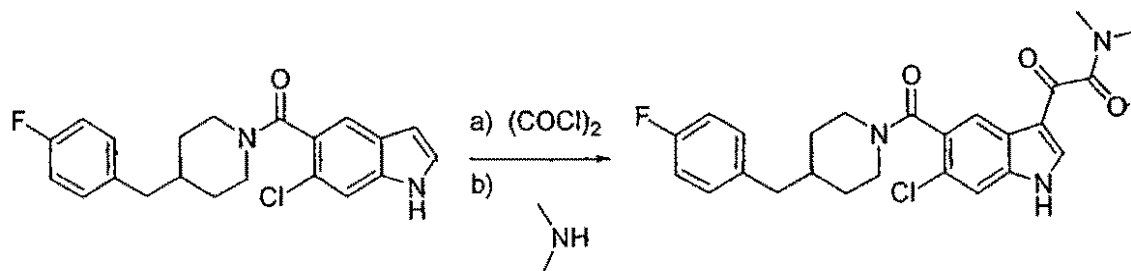
無水 CH_2Cl_2 (500 ml) 中の6-クロロインドール-5-カルボン酸 (8.5 g、43.6 mmol) の懸濁液に、4-フルオロベンジルピペリジン塩酸塩 (12 g、52.3 mmol) とジイソプロピルエチレンアミン (9 mL、52.3 mmol) を添加した。この混合物を10分間攪拌した後、EDC (10 g、52.3 mmol) とDMAP (1.45 g、11.9 mmol) とを添加した。反応混合物は透明(清澄)になったが、引き続き終夜攪拌した。次いで、反応混合物を10% HCl 溶液で処理し、 CH_2Cl_2 で抽出した。化合した有機抽出物を NaHCO_3 及びブラインで洗浄した後、乾燥・濃縮した。 CH_2Cl_2 : EtOAc (9:1) で溶出を行うシリカゲルでのクロマトグラフィーで残渣を精製したところ、13 g (81%) の目的生成物が白色の泡として得られた。 $\text{M} + \text{H}^+$ (371)。

40

【0097】

ステップB

50



10

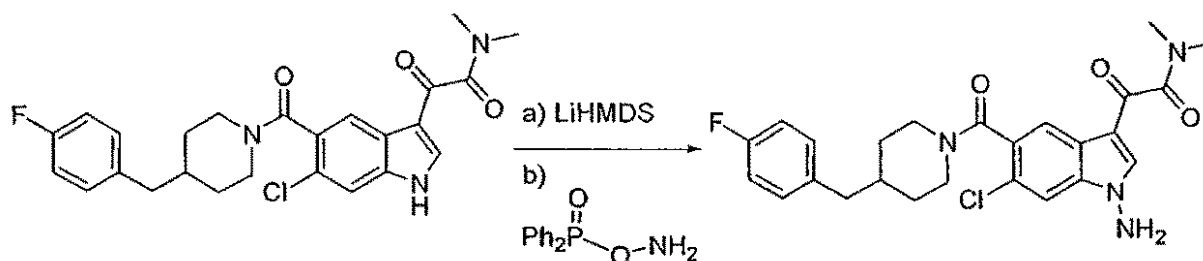
【0098】

(得られた) インドール (7.92 g、21.5 mmol) の懸濁液に、塩化オキサリル (21.5 mL、42.9 mmol、 CH_2Cl_2 で 2 M) を 0°C で滴下した。反応混合物を 0°C で 30 分間攪拌した後、室温に加温し、5 時間攪拌したところ、黄色の懸濁液が得られた。溶媒と過剰な塩化オキサリルを減圧下で除去した。黄色の固体を減圧下で乾燥した後、 CH_2Cl_2 に溶解し、 0°C で静置した。次に、ジメチルアミン (43 mL、85.9 mmol、TMF で 2 M) を添加した。30 分後、反応混合物を水で処理し、 CH_2Cl_2 で抽出した。この有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥・濃縮した。 CH_2Cl_2 の 3% MeOH で溶出を行うシリカゲルでのクロマトグラフィで残渣を精製したところ、8.7 g (87%) の目的生成物が白色の固体として得られた。 $M+H^+$ (470)。

20

【0099】

ステップ C



30

【0100】

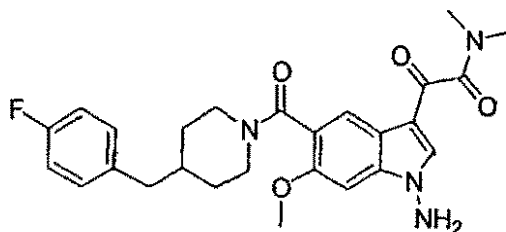
(得られた) インドール (500 mg、1.07 mmol) の 1-メチル-2-ピロリジノン (10 mL) 溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (1.6 mL、1.6 mmol、TMF で 1.0 M) を -10°C で添加した後、o-(ジフェニルホスフィニル)ヒドロキシルアミン (298 mg、1.28 mmol) を加えた。反応混合物を室温に加温し、引き続き 6 時間攪拌した後、水 (50 mL) で急冷 (反応停止) した。得られた混合物を EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、(Na_2SO_4 で) 乾燥し濃縮した。ヘキサンの 75% EtOAc で溶出を行うラジアル (radial) クロマトグラフィで残渣を精製したところ、420 mg (81%) の目的生成物が白色の固体として得られた。 $M+H^+$ (485)。

40

【実施例 2】

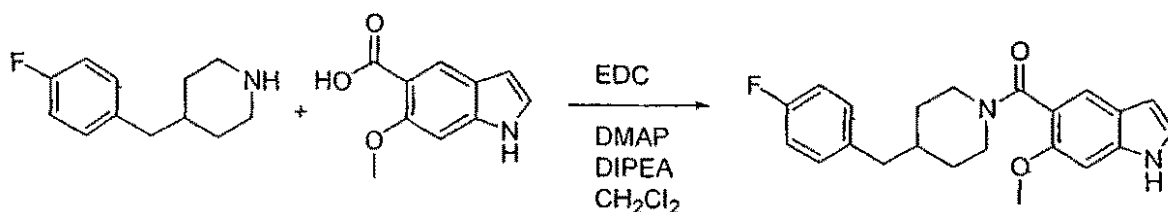
【0101】

2- {1-アミノ-5-[4-(4-フルオロベンジル)-ピペリジン-1-カルボニル]-6-メトキシ-1H-インドール-3-イル} -N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミドの調製



【0102】

10

ステップ A

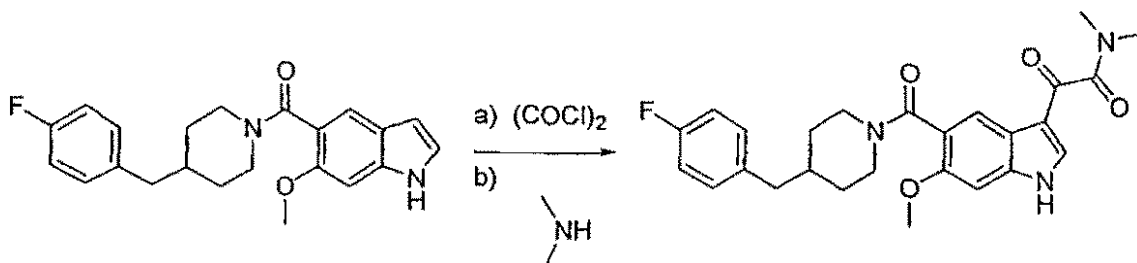
20

【0103】

無水 CH_2Cl_2 (200 ml) 中の 6-メトキシインドール-5-カルボン酸 (3.65 g、19.1 mmol) の懸濁液に、4-フルオロベンジルピペリジン (6.14 g、26.7 mmol) とジイソプロピルエチレンアミン (4.64 mL、26.7 mmol) を添加した。この混合物を 10 分間攪拌した後、EDC (4.37 g、22.9 mmol) を添加した。反応混合物は透明 (清澄) になったが、引き続き終夜攪拌した。次いで、反応混合物を 10% HCl 溶液で処理し、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、乾燥・濃縮した。残渣を回収して CH_2Cl_2 及び MeOH に加えた。この混合物を超音波処理したところ固体が得られた。濾過及び乾燥により、6.32 g (90%) の化合物が得られた。 $M+H^+$ (367)。

30

【0104】

ステップ B

40

【0105】

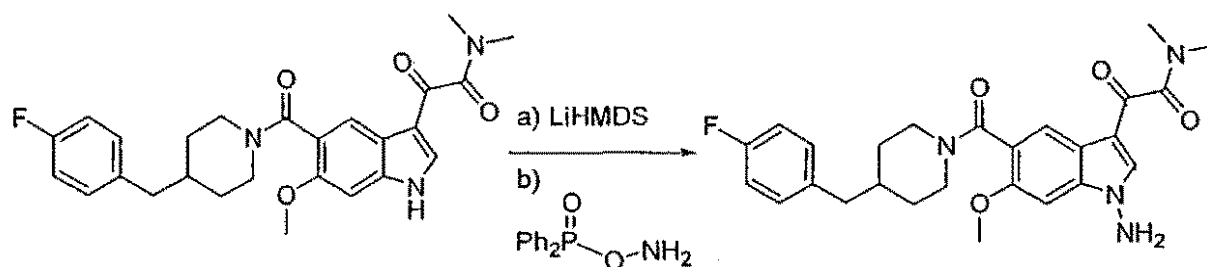
[4-(4-(4-フルオロベンジル)-ピペリジン-1-イル)-(6-メトキシ-1H-インドール-5-イル)-メタノン] (2.5 g、6.83 mmol) の懸濁液に、塩化オキサリル (6.8 mL、13.6 mmol、 CH_2Cl_2 で 2 M) を氷浴で冷却しながら滴下した。反応混合物を 0°C で 30 分間攪拌した後、室温に加温し、5 時間攪拌したところ、反応中に黄色の懸濁液が得られた。溶媒と過剰な塩化オキサリルを除去した。生じた黄色の固体を減圧下で乾燥した。この固体を CH_2Cl_2 に再溶解し、氷浴で冷却した。混合物をジメチルアミン (13.7 mL、27.3 mmol、水で 40%) で急冷 (反応停止) した。30 分後、反応混合物を水で処理し、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を水及

50

びブラインで洗浄した後、乾燥・濃縮した。シリカゲルでのクロマトグラフィで残渣を精製したところ、2.29 g (72%) の目的生成物が得られた。 $M+H^+$ (466)。

【0106】

ステップ C



10

【0107】

2- {5- [4- (4-フルオロベンジル)-ピペリジン-1-カルボニル]-6-メトキシ-1H-インドール-3-イル} -N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミド (620 mg、1.33 mmol) の1-メチル-2-ピロリジノン (20 mL) 溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (2.1 mL、2.1 mmol、TMFで1.0 M) を-10℃で添加した後、o-(ジフェニルホスフィニル)ヒドロキシルアミン (350 mg、1.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温に加温し、引き続き6時間攪拌した後、水 (50 mL) で急冷 (反応停止) した。得られた混合物をEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、(Na₂SO₄で) 乾燥し濃縮した。CH₂Cl₂の2% MeOHで溶出を行うラジアルクロマトグラフィで残渣を精製したところ、300 mg (47%) の目的生成物が白色の固体として得られた。 $M+H^+$ (481)。

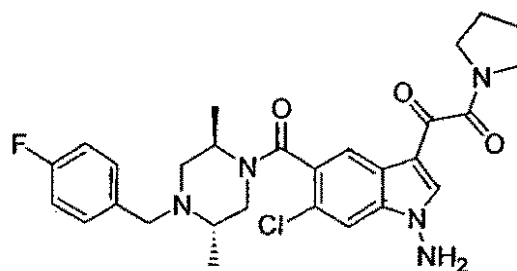
20

【実施例3】

【0108】

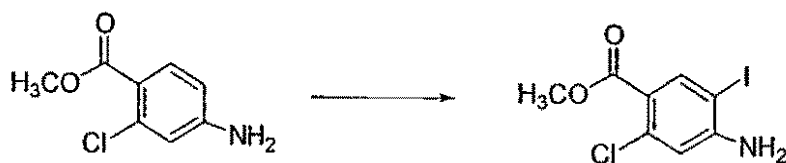
1- {1-アミノ-6-クロロ-5- [4- (4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-3-イル} -2-ピロリジン1-イル-エタン-1,2-ジオンの調製

30



【0109】

ステップ A



40

【0110】

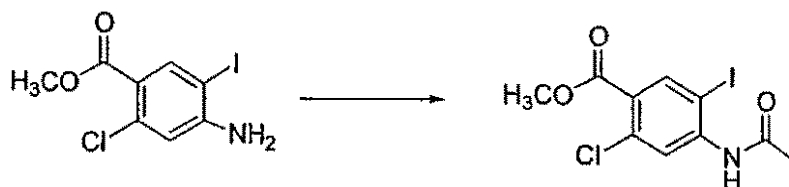
440 mL の DMF 中の 2-クロロ-4-アミノ安息香酸メチル (109 g、587 mmol)

50

mol) の溶液に、 NaIO_4 (50 g) とヨウ素 (119 g) を添加した。この混合物を 50°C で 2 時間加温した。次いで、これを冷却し、水で希釈して濾過した。(得られた) 固体を水 (110 mL) 中の亜硫酸水素ナトリウム (19 g) で 40°C で 1 時間処理した。この混合物を再び濾過し、水で洗浄し、更にイソプロパノールで洗浄した。乾燥により、生成物が収率 56% で得られた。 $\text{M} + \text{H}^+$ (312)。

【0111】

ステップ B



10

【0112】

330 mL の THF 中の 4-アミノ-5-ヨード-2-クロロ安息香酸メチルエステル (104 g、330 mmol) の溶液に、ピリジン (40 mL) を加えた。この溶液を 0°C に冷却し、塩化アセチル (35 mL) を穏やかに加えた。攪拌を 4 時間行った。この混合物を冷却し、 H_2O (800 mL) を滴下した。濾過し、水で洗浄した後、更に $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) で洗浄した。乾燥により、生成物が収率 81% で得られた。 $\text{M} + \text{H}^+$ (354)。

20

【0113】

ステップ C



30

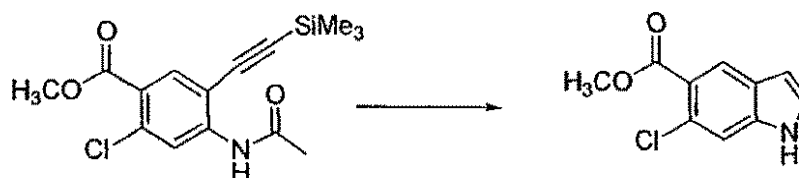
【0114】

51 mL の Et_3N 及び 290 mL の CH_2Cl_2 中の 4-アセチルアミノ-5-ヨード-2-クロロ安息香酸メチルエステル (95 g、269 mmol) の溶液に、 CuI (0.5 g) 及び $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (1.05 g) を加えた。次いで、これを 0°C に冷却し、トリメチルシリルアセチレン (30.0 g) を穏やかに加えた。温度を室温に上昇し、12 時間攪拌を行った。この混合物を EtOAc に注ぎ、水及びブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。 EtOAc 及びヘキサンを用いたカラムクロマトグラフィにより残渣を精製したところ、生成物が得られた。 $\text{M} + \text{H}^+$ (324)。

40

【0115】

ステップ D



50

【0116】

50 mL の THF 中の 4-アセチルアミノ-2-クロロ-5-トリメチルシリルエチニル-安息香酸メチルエステル (10 g、30.9 mmol) の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム (14.0 g) を加え、この混合物を 4 時間環流した後、MTBE で抽出し、水とブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。EtOAc 及びヘキサンを用いたカラムクロマトグラフィにより残渣を精製したところ、生成物が収率 96% で得られた。 $\text{M} + \text{H}^+$ (210)。

【0117】

ステップ E

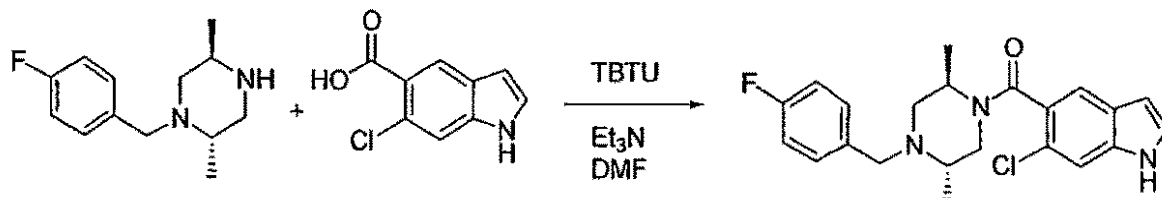
10

【0118】

200 mL の MeOH 及び 200 mL の水中の 6-クロロ-1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステル (6.0 g、28.7 mmol) の溶液に、NaOH (6.0 g) を加え、この混合物を 50 °C で 4 時間加熱した。この溶液を冷却し、水で希釈し、酸性化して pH 2~3 とし、EtOAc で抽出し、水とブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮したところ、生成物が得られた。 $\text{M} + \text{H}^+$ (196)。

20

【0119】

ステップ F

30

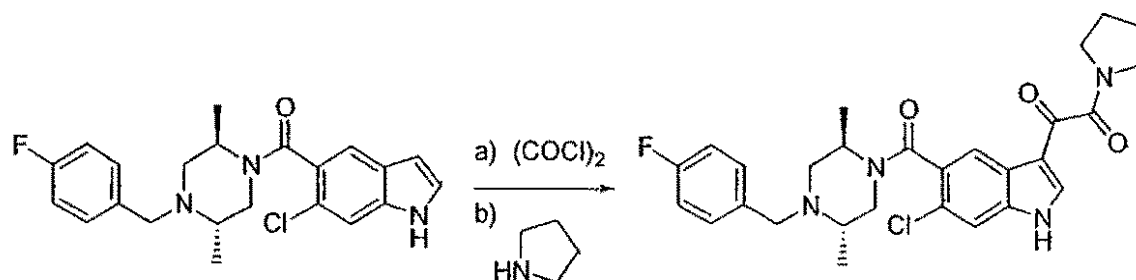
【0120】

ジメチルホルムアミド (DMF) 中の 6-クロロインドール-5-カルボン酸 (1.0 g、5.11 mmol) 及び 4-フルオロベンジル-2S,5R-ジメチルピペラジン (1.14 g、5.11 mmol) の溶液に、TBTU (1.64 g、5.11 mmol) を加え、更にトリエチレンアミン (1.55 g、15.3 mmol) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、次いで氷水に注いだ。この混合物をジクロロメタンで抽出した。化合した有機層をブラインで洗浄し、乾燥・濃縮した。EtOAc : ヘキサン (2 : 3) で溶出を行うシリカゲルでのクロマトグラフィにより残渣を精製したところ、1.89 g (92%) の目的生成物が白色の固体として得られた。 $\text{M} + \text{H}^+$ (400)。

40

【0121】

ステップ G



10

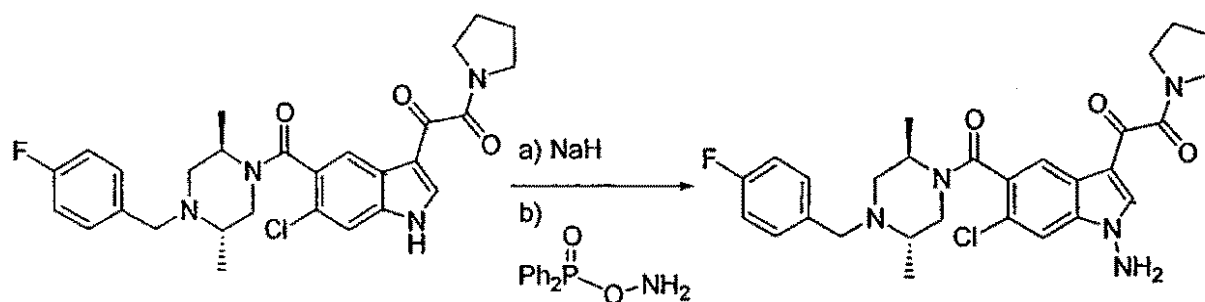
【0122】

無水 CH_2Cl_2 (250 mL) 中の (6-クロロ-1H-インドール-5-イル) - [4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-イル]-メタノン (21 g、53 mmol) の溶液に、塩化オキサリル (53 mL、106 mmol、 CH_2Cl_2 で 2 M) を、氷浴で冷却しながら滴下した。反応混合物を 0°C で 30 分間攪拌した後、室温に加温し、5 時間攪拌した。反応中に黄色の懸濁液が生成した。溶媒と過剰な塩化オキサリルを除去した。得られた黄色の固体を減圧乾燥した。この固体を CH_2Cl_2 に再溶解し、氷浴で冷却した。過剰量のピロリジン (11.9 g、160 mmol) を反応混合物に加えた。1 時間攪拌した後、反応混合物を水 (200 mL) で処理した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥・濃縮した。 CH_2Cl_2 : MeOH (95 : 5) で溶出を行うシリカゲルでのクロマトグラフィにより残渣を精製したところ、目的生成物 (19.8 g) が収率 71% で白色の固体として得られた。 $\text{M} + \text{H}^+$ (526)。

20

【0123】

ステップ H (方法 1)



30

【0124】

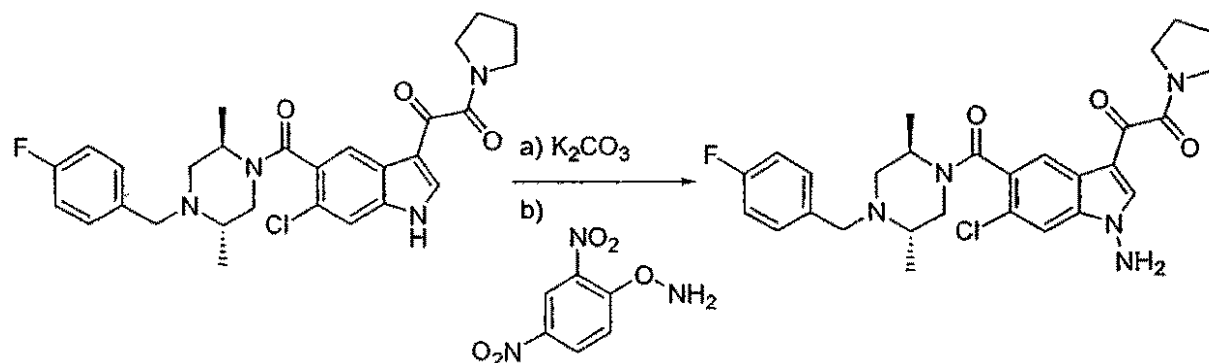
無水 THF (50 mL) 中のインドール 1 - {6-クロロ-5-[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-3-イル} - 2-ピロリジン-1-イル-エタン-1,2-ジオン (2.4 g、4.6 mmol) の溶液に、NaH (274 mL、6.86 mmol、ミネラルオイルで 60% 分散) を、室温に加えた。生じた混合物を室温で 30 分間攪拌した。O-(ジフェニルホスフィニル)ヒドロキシルアミン (1.61 g、6.86 mmol) を加え、反応混合物を 10 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を水 (200 mL) で処理した。混合物をジクロロメタンで抽出した (30 mL $\times$ 3)。化合した有機層をブラインで洗浄し、(Na_2SO_4 で) 乾燥した後、濃縮した。 CH_2Cl_2 の 3% MeOH で溶出を行うシリカゲルでのクロマトグラフィにより残渣を精製したところ、2.0 g (80%) の目的生成物が白色の固体として得られた。なお、ナトリウム水素化物の代わりに、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド又はカリウム tert-ブトキッドを使用することができ、同じ結果が得られる。 $\text{M} + \text{H}^+$ (541)。

40

【0125】

50

ステップ H (方法 2)



10

【0126】

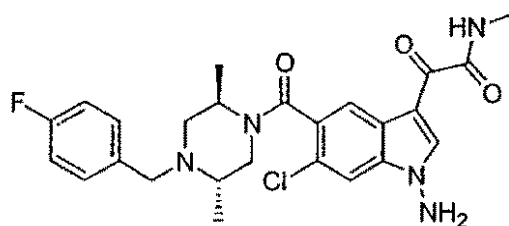
DMF (22 mL) 中のインドール 1- {6-クロロ-5-[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-3-イル}-2-ピロリジン-1-イル-エタン-1,2-ジオン (2.4 g、4.6 mmol) 及び微粉末 K_2CO_3 (1.9 g、13.7 mmol) 懸濁液を、室温で 3 時間攪拌した。2,4-ジニトロフェニルヒドロキシアミン (1.2 g、6 mmol) を加え、生じた混合物を室温で 10 時間攪拌した。次いで、水 (200 mL) に注ぎ、この混合物をジクロロメタンで抽出した (50 mL $\times$ 4)。化合した有機層を (Na_2SO_4 で) 乾燥した後、濃縮した。 CH_2Cl_2 の 3% MeOH で溶出を行うシリカゲルでのクロマトグラフィにより残渣を精製したところ、1.6 g (66%) の目的生成物が白色の固体として得られた。 $M+H^+$ (541)。

20

【実施例 4】

【0127】

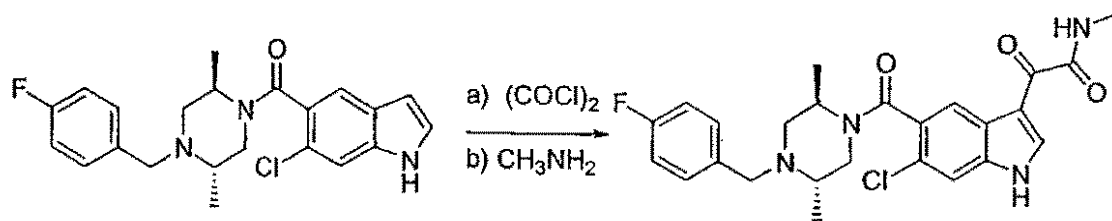
2- {1-アミノ-6-クロロ-5-[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-3-イル}-N-メチル-2-オキソアセトアミド



30

【0128】

ステップ A



40

【0129】

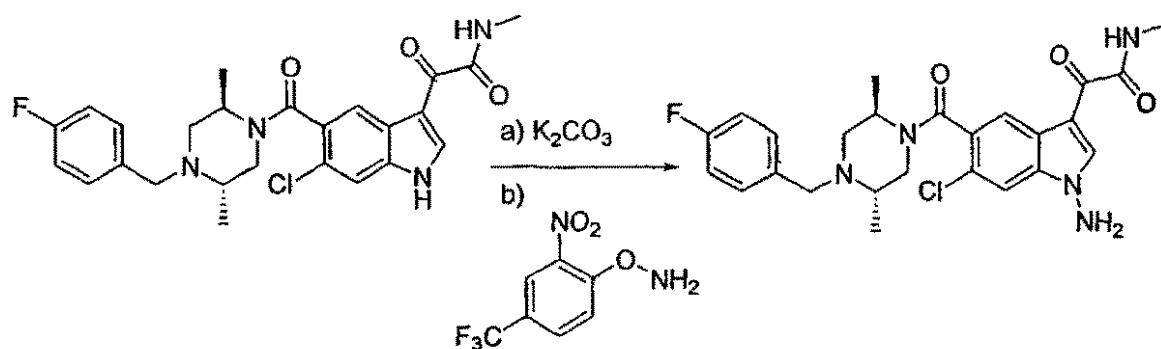
ピロリジンの代わりにメチルアミンを用いたことを除き、実施例 3 ステップ G と同様に、(6-クロロ-1H-インドール-5-イル)-[4-(4-フルオロベンジル)-2R,

50

5 S-ジメチル-ピペラジン-1-イル]-メタノンから調製した。M+H⁺ (485)。

【0130】

ステップ B



10

【0131】

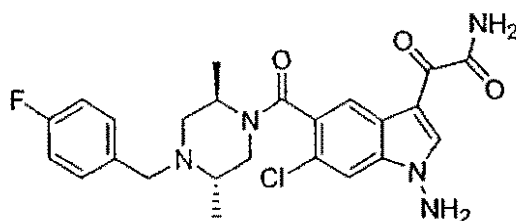
アミノ化剤としてO-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ヒドロキシルアミンを用いたことを除き、実施例3ステップH方法2と同様に、2-{6-クロロ-5-[4-(4-フルオロ-ベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-3-イル}-N-メチル-2-オキソ-アセトアミドから調製した。M+H⁺ (500)。

20

【実施例5】

【0132】

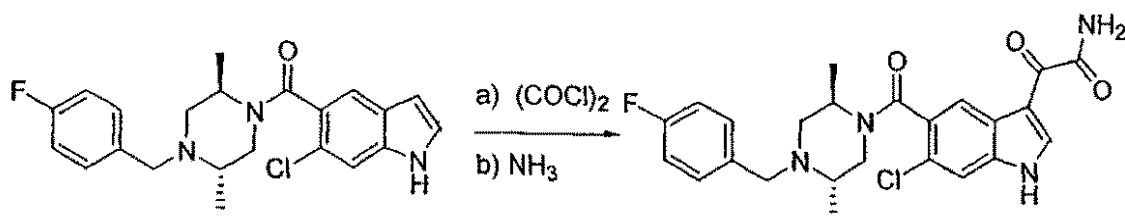
2-(1-アミノ-6-クロロ-5-{4-[4-(4-フルオロ-ベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-3-イル}-2-オキソ-アセトアミド



30

【0133】

ステップ A



40

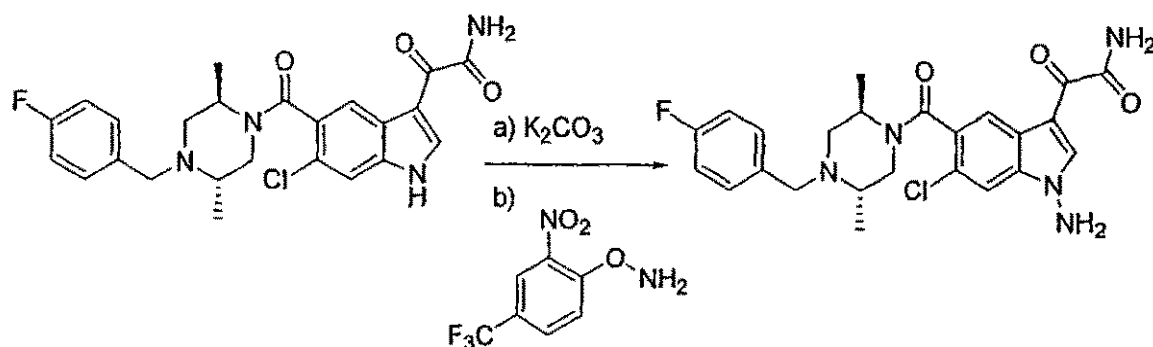
【0134】

50

ピロリジンの代わりにジオキサン中のアンモニアを用いたことを除き、実施例 3 ステップ G と同様に、(6-クロロ-1H-インドール-5-イル)-{4-[4-(4-フルオロ-ベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-イル]-メタノン} から調製した。
 $M+H^+$ (471)。

【0135】

ステップ B



10

【0136】

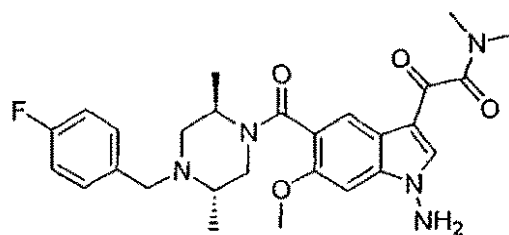
アミノ化剤として O-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ヒドロキシルアミンを用いたことを除き、実施例 3 ステップ H 方法 2 と同様に、2-(6-クロロ-5-{4-[4-(4-フルオロ-ベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-3-イル}-2-オキソ-アセトアミド) から調製した。
 $M+H^+$ (486)。

20

【実施例 6】

【0137】

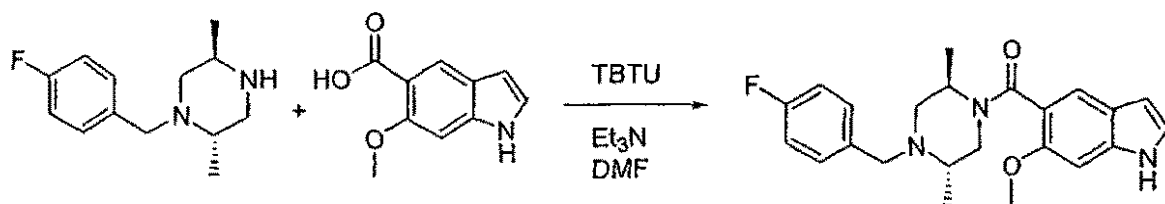
2-{1-アミノ-5-[4-(4-フルオロ-ベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-6-メトキシ-1H-インドール-3-イル}-N,N-ジメチル-2-オキソ-アセトアミドの調製



30

【0138】

ステップ A



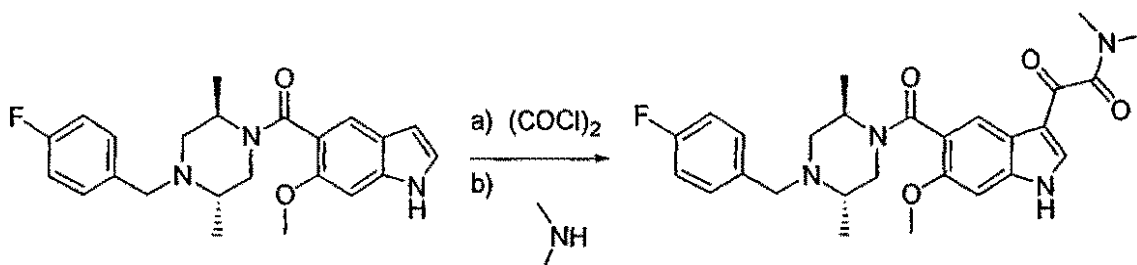
40

50

【0139】

ジメチルホルムアミド (DMF) 中の 6-メトキシインドール-5-カルボン酸 (1.0 g、5.25 mmol) 及び 4-フルオロベンジル-2R,5S-ジメチルピペラジン (1.2 g、5.25 mmol) の溶液に、TBTU (1.7 g、5.25 mmol) を加えた後、トリエチルアミン (2.2 mL、15.6 mmol) を添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した後、氷水に注いだ。混合物をジクロロメタンで抽出した。化合した有機層をブラインで洗浄し、乾燥・濃縮した。EtOAc:ヘキサン (2:3) で溶出を行うシリカゲルでのクロマトグラフィにより残渣を精製したところ、1.3 g (63%) の目的生成物が白色の固体として得られた。M+H⁺ (396)。

【0140】

ステップ B

10

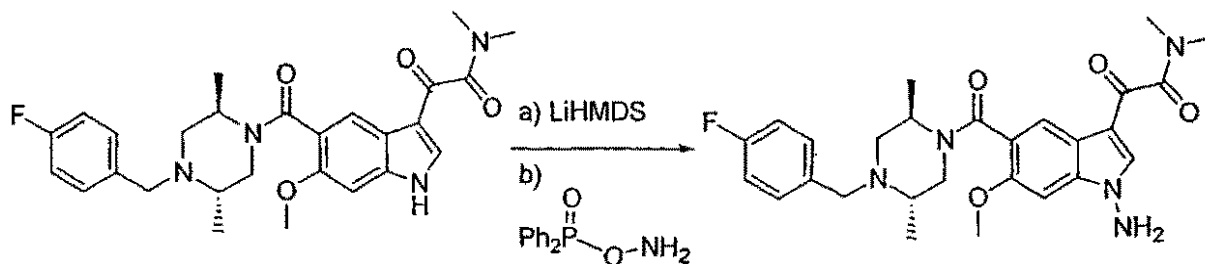
20

【0141】

無水CH₂Cl₂ (15 mL) 中の [4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチルピペラジン-1-イル]-(6-メトキシ-1H-インドール-5-イル)-メタノン (650 mg、1.65 mmol) の溶液に、氷浴で冷却しながら塩化オキサリル (2.5 mL、5 mmol、CH₂Cl₂ で 2 M) を滴下した。反応混合物を 0℃ で 30 分間撹拌した後、室温に加温し、5 時間撹拌した。反応中に黄色の懸濁液が得られた。溶媒と過剰の塩化オキサリルを除去した。生じた黄色の固体を減圧乾燥した。固体を CH₂Cl₂ に再溶解し、氷浴で冷却した。過剰量のジメチルアミン (5 mL、10 mmol、THF で 2 M) を反応混合物に加えた。1 時間撹拌した後、反応混合物を水 (20 mL) で処理した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥・濃縮した。CH₂Cl₂:MeOH (95:5) で溶出を行うシリカゲルでのクロマトグラフィにより残渣を精製したところ、収率 93% で目的生成物 (760 mg) が白色の固体として得られた。M+H⁺ (495)。

30

【0142】

ステップ C

40

【0143】

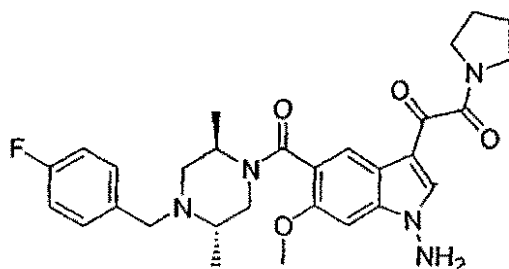
DMF (10 mL) 中の インドール 2-{5-[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチルピペラジン-1-カルボニル]-6-メトキシ-1H-インドール-3-イル}-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミド (500 mg、1 mmol) の

50

溶液に、0℃でリチウムビス（トリメチルシリル）アミド（3 mL、3 mmol、TMFで1.0 M）を加えた。反応混合物を1時間攪拌した後、o-（ジフェニルホスフィニル）ヒドロキシルアミン（700 mg、3 mmol）を加えた。反応混合物を室温に加熱し、引き続き6時間攪拌した後、水（50 mL）で急冷（反応停止）した。生じた混合物をEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）・濃縮した。CH₂Cl₂の3% MeOHで溶出を行うラジアルクロマトグラフィにより残渣を精製したところ、360 mg（47%）の目的生成物が白色の固体として得られた。M+H⁺（510）。

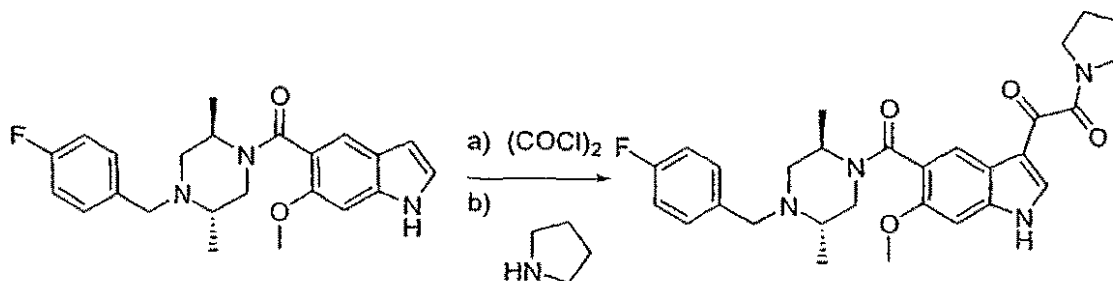
【实施例 7】

【 0 1 4 4 】

$$\frac{1 - \{1 - \text{アミノ} - 5 - [4 - (4 - \text{フルオロ} - \text{ベンジル}) - 2 \text{ R}, 5 \text{ S} - \text{ジメチル} - \text{ピペラジン} - 1 - \text{カルボニル}] - 6 - \text{メトキシ} - 1 \text{ H} - \text{インドール} - 3 - \text{イル}\} - 2 - \text{ピロリジン} - 1 - \text{イル} - \text{エタン} - 1, 2 - \text{ジオン}}{10}$$


【 0 1 4 5 】

ステップ A

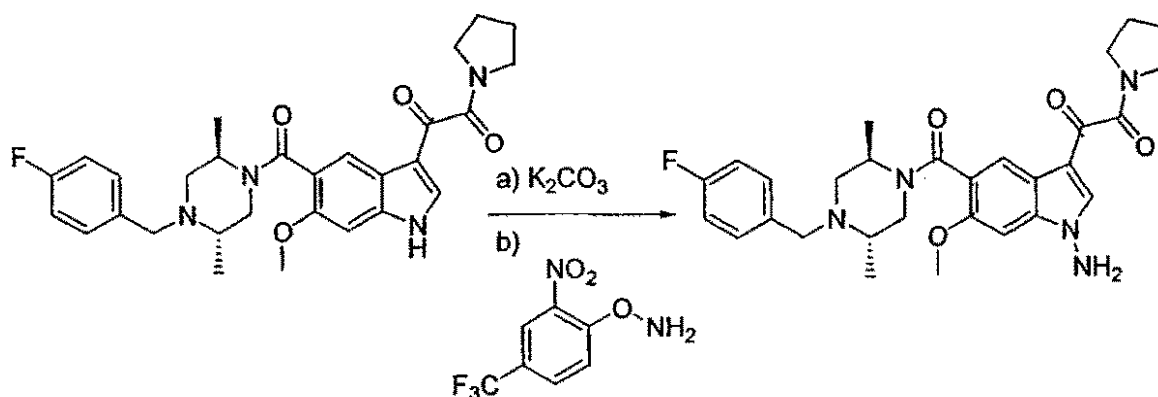


【 0 1 4 6 】

実施例 3 ステップ G と同様に、[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-イル]-(6-メトキシ-1H-インドール-5-イル)-メタノンから調製した。M+H⁺ (521)。

【 0 1 4 7 】

ステップ B



【0148】

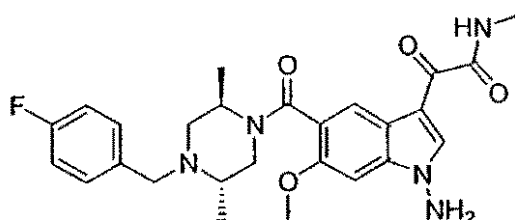
アミノ化剤としてO-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-ヒドロキシルアミンを用いたことを除き、実施例3ステップH方法2と同様に、1-{5-[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチルピペラジン-1-カルボニル]-6-メトキシ-1H-インドール-3-イル}-2-ピロリジン-1-イルエタン-1,2-ジオンから調製した。M+H⁺ (536)。

【実施例8】

【0149】

2-{1-アミノ-5-[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチルピペラジン-1-カルボニル]-6-メトキシ-1H-インドール-3-イル}-N-メチル-2-オキソアセトアミド

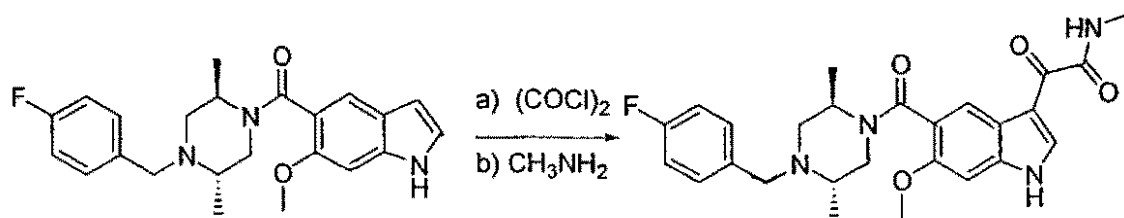
10



【0150】

20

ステップA



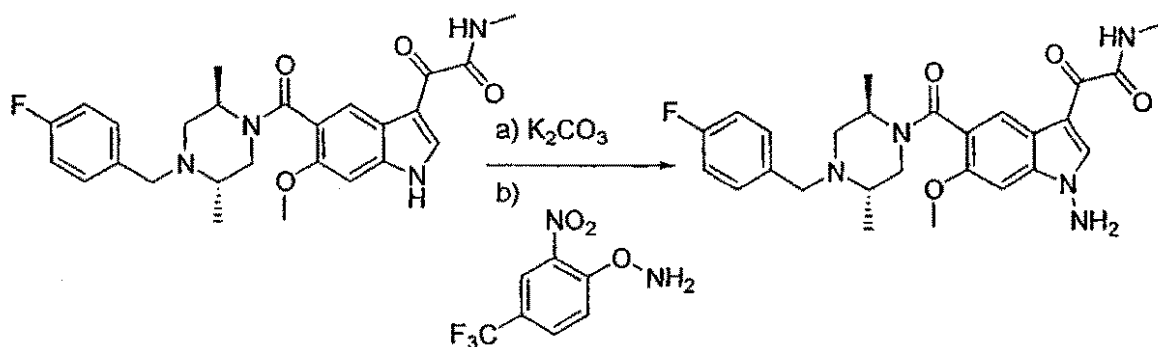
【0151】

30

ピロリジンの代わりにメチルアミンを使用したことを除き、実施例3ステップGと同様に、[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチルピペラジン-1-イル]-(6-メトキシ-1H-インドール-5-イル)-メタノンから調製した。M+H⁺ (481)。

【0152】

ステップB



40

【0153】

アミノ化剤としてO-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-ヒドロキシル

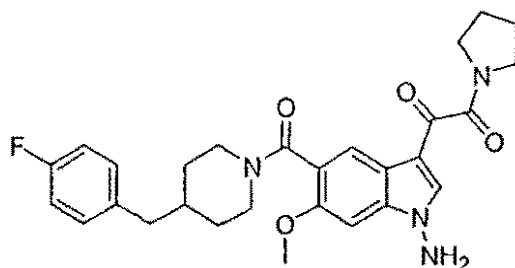
50

ルアミンを用いたことを除き、実施例 3 ステップ H 方法 2 と同様に、2- {5- [4-(4-フルオロベンジル)-2R, 5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-6-メトキシ-1H-インドール-3-イル}-N-メチル-2-オキソアセトアミドから調製した。M+H⁺ (496)。

【実施例 9】

【0154】

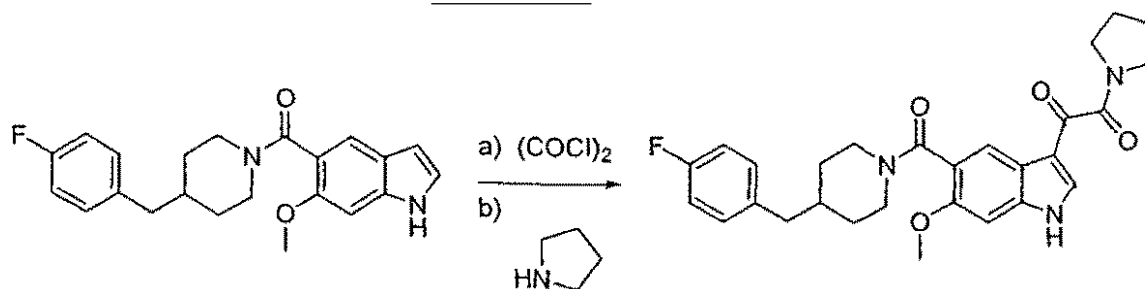
1- {1-アミノ-5- [4-(4-フルオロベンジル)-ピペリジン-1-カルボニル]-6-メトキシ-1H-インドール-3-イル}-2-ピロリジン-1-イル-エタン-1, 2-ジオンの調製



10

【0155】

ステップ A



20

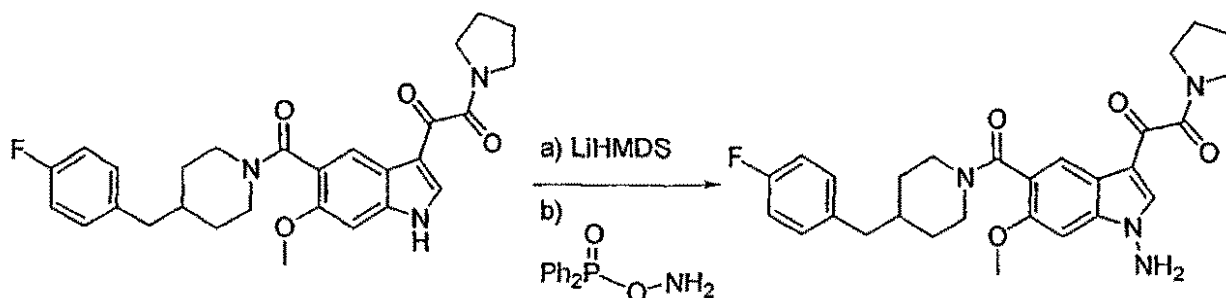
【0156】

ジメチルアミンの代わりにピロリジンを使用したことを除き、実施例 2 ステップ B と同様に、[4-(4-フルオロベンジル)-ピペリジン-1-イル]-(6-メトキシ-1H-インドール-5-イル)-メタノンから収率 68% で調製した。M+H⁺ (491)。

30

【0157】

ステップ B



40

【0158】

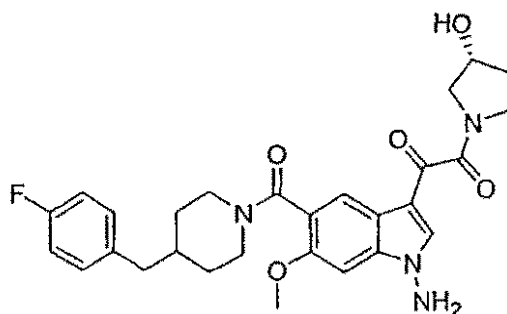
実施例 2 ステップ C と同様に、1- {5- [4-(4-フルオロベンジル)-ピペリジン-1-カルボニル]-6-メトキシ-1H-インドール-3-イル}-2-ピロリジン-1-イル-エタン-1, 2-ジオンから収率 48% で調製した。M+H⁺ (507)。

【実施例 10】

【0159】

50

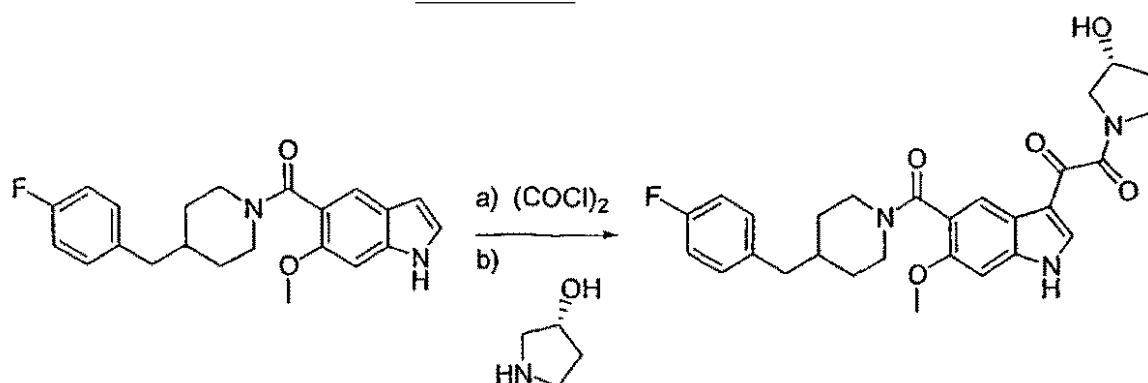
1 - { 1 - アミノ - 5 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピペリジン - 1 - カルボニル] - 6 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル } - 2 - (3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - エタン - 1 , 2 - ジオンの調製



10

【 0 1 6 0 】

ステップ A



20

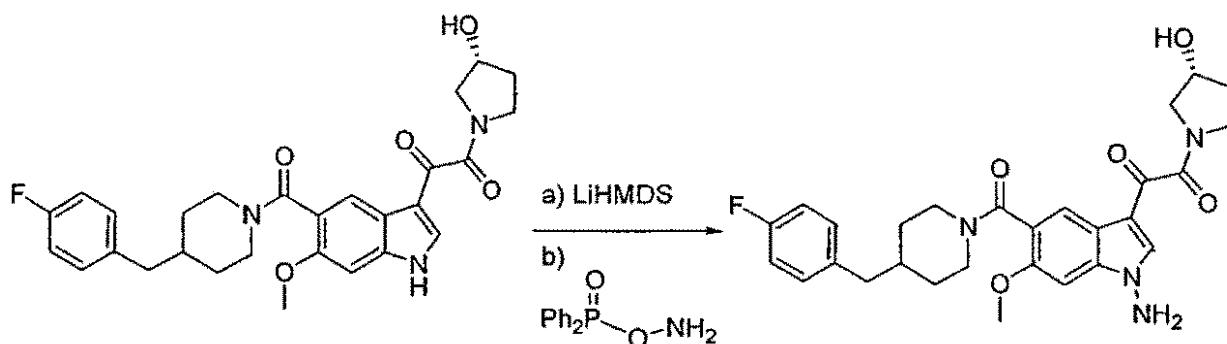
【 0 1 6 1 】

ジメチルアミンの代わりに R - (+) - 3 - ヒドロキシピロリジンを使用したことを除き、実施例 2 ステップ B と同様に、[4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピペリジン - 1 - イル] - (6 - メトキシ - 1 H - インドール - 5 - イル) - メタノンから収率 6 7 % で調製した。M + H⁺ (5 0 8) 。

30

【 0 1 6 2 】

ステップ B



40

【 0 1 6 3 】

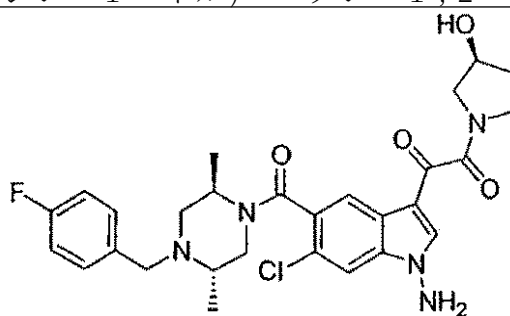
実施例 2 ステップ C と同様に、1 - { 5 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピペリジン - 1 - カルボニル] - 6 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル } - 2 - (3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - エタン - 1 , 2 - ジオンから収率 3 2 % で調製した。M + H⁺ (5 2 3) 。

【 実施例 1 1 】

【 0 1 6 4 】

50

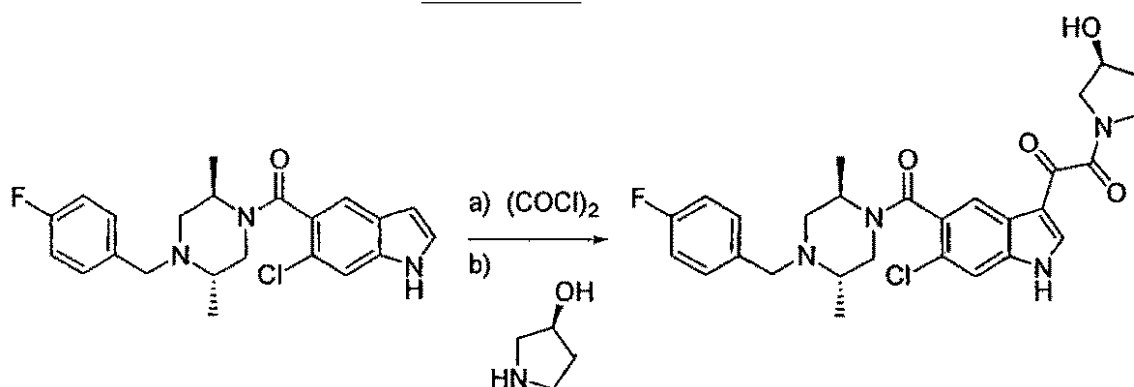
1 - { 1 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 R , 5 S - ジ
メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 3 - イル } - 2 - (S - (-)
- 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - エタン - 1 , 2 - ジオンの調製



10

【0165】

ステップ A



20

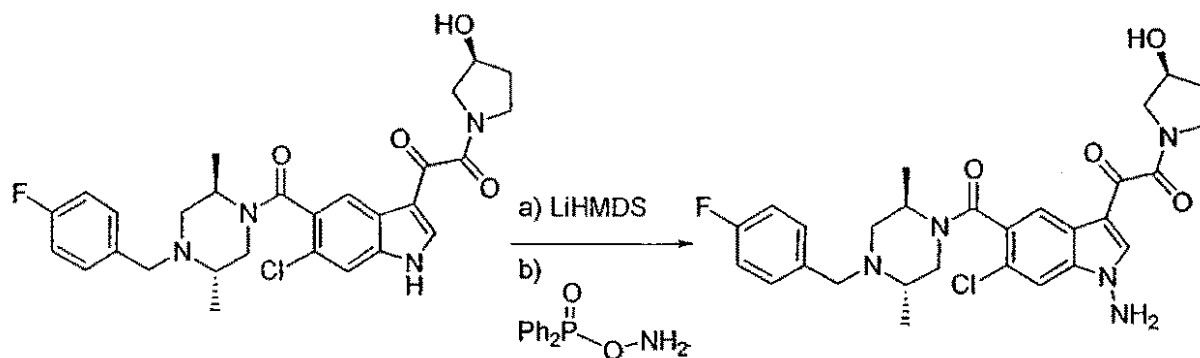
【0166】

ピロリジンの代わりに S - (-) - 3 - ヒドロキシピロリジンを使用したことを除き、実
施例 3 ステップ G と同様に、(6 - クロロ - 1 H - インドール - 5 - イル) - [4 - (4 - フ
ルオロ - ベンジル) - 2 R , 5 S - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル] - メタノンから収率
68 % で調製した。M + H⁺ (542) 。

30

【0167】

ステップ B



40

【0168】

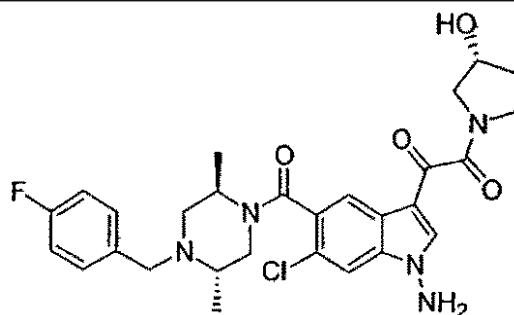
実施例 2 ステップ C と同様に、1 - { 6 - クロロ - 5 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル)
- 2 R , 5 S - ジメチル - ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 3 - イル
} - 2 - S - (-) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - エタン - 1 , 2 - ジオンか
ら収率 73 % で調製した。M + H⁺ (557) 。

【実施例 12】

50

【0169】

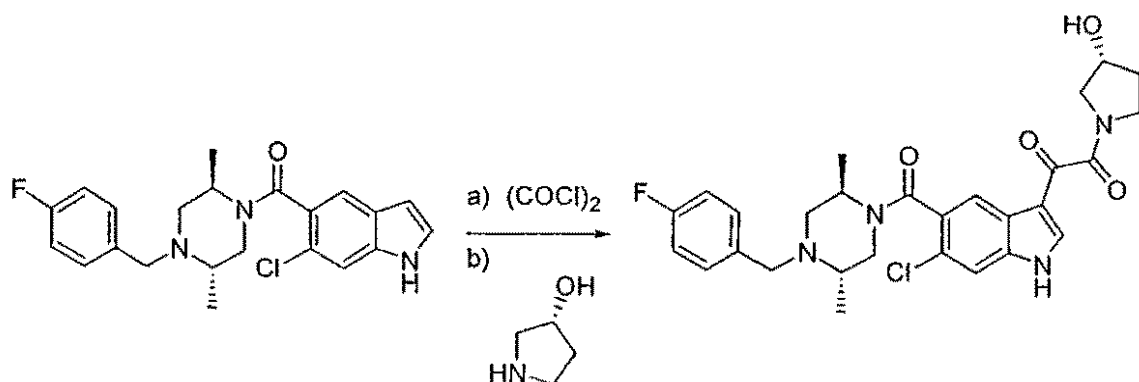
1 - { 1 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 R , 5 S - ジメチル - ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 3 - イル } - 2 - (R - (+) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - エタン - 1 , 2 - ジオンの調製



10

【0170】

ステップ A



20

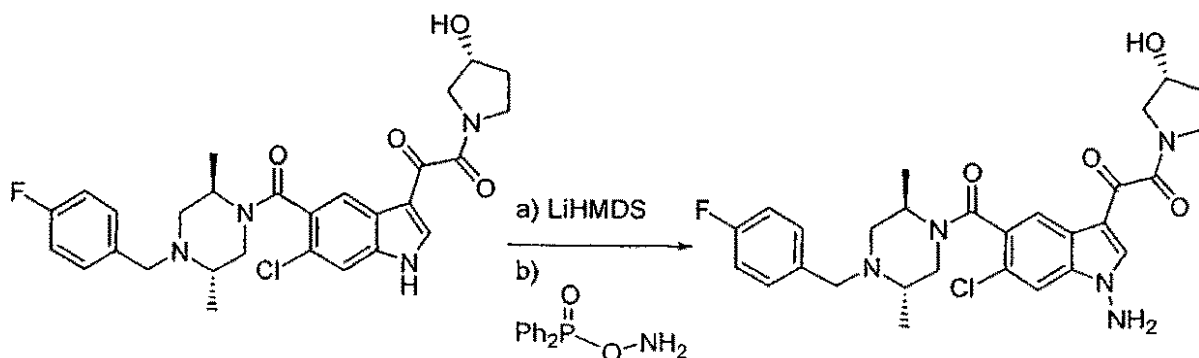
【0171】

ピロリジンの代わりに R - (+) - 3 - ヒドロキシピロリジンを使用したことを除き、実施例 3 ステップ G と同様に、(6 - クロロ - 1 H - インドール - 5 - イル) - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 R , 5 S - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル] - メタノンから収率 62 % で調製した。M + H⁺ (542)。

30

【0172】

ステップ B



40

【0173】

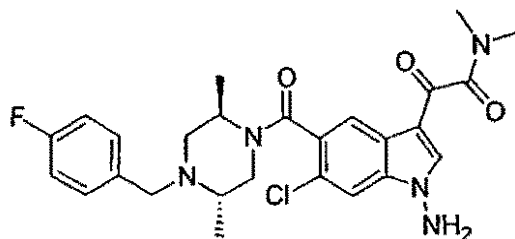
実施例 2 ステップ C と同様に、1 - { 6 - クロロ - 5 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 R , 5 S - ジメチル - ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 3 - イル } - 2 - R - (+) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル - エタン - 1 , 2 - ジオンから収率 6 % で調製した。M + H⁺ (557)。

50

【実施例 13】

【0174】

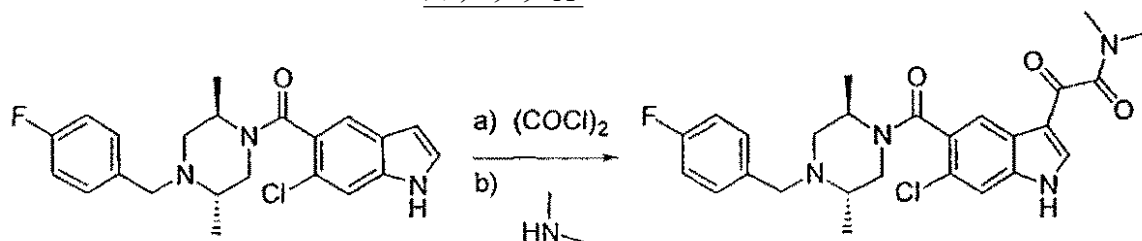
2 - { 1 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 R , 5 S - ジメチル - ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 3 - イル } - N , N - ジメチル - 2 - オキソ - アセトアミド



10

【0175】

ステップ A



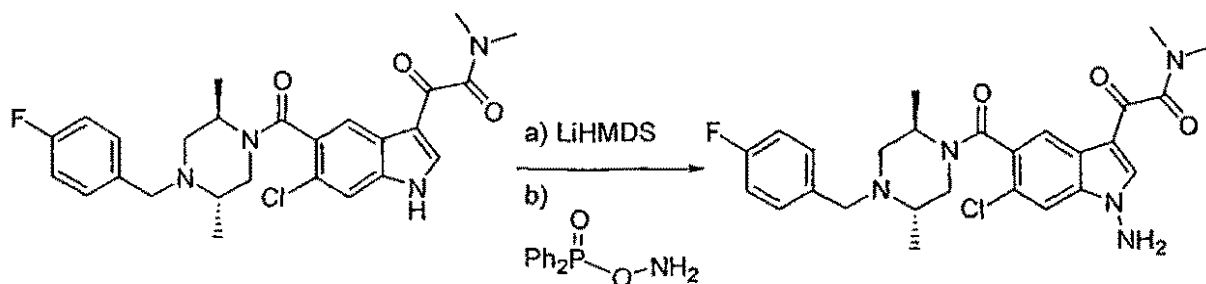
20

【0176】

ピロリジンの代わりにジメチルアミンを使用したことを除き、実施例 3 ステップ G と同様に、(6 - クロロ - 1 H - インドール - 5 - イル) - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 R , 5 S - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル] - メタノンから調製した。M + H⁺ (499)。

【0177】

ステップ B



30

【0178】

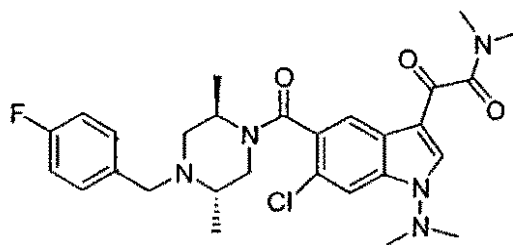
実施例 2 ステップ C と同様に、2 - { 6 - クロロ - 5 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 R , 5 S - ジメチル - ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 3 - イル } - N , N - ジメチル - 2 - オキソ - アセトアミドから調製した。M + H⁺ (514)。

【実施例 14】

【0179】

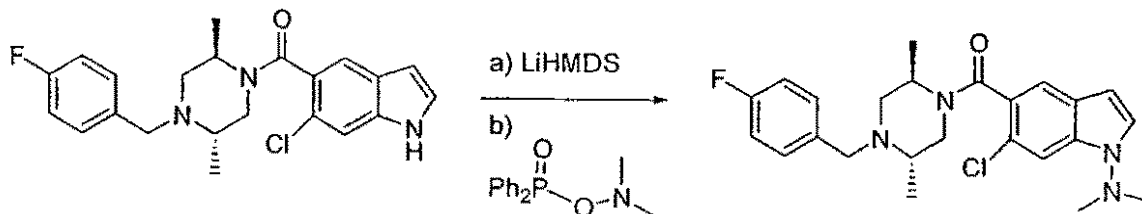
2 - { 6 - クロロ - 1 - ジメチルアミノ - 5 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 R , 5 S - ジメチル - ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 3 - イル } - N , N - ジメチル - 2 - オキソ - アセトアミド

40



【0180】

ステップ A



10

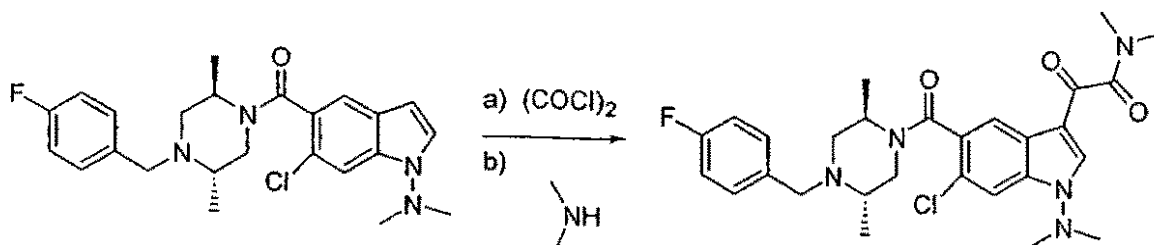
【0181】

o-(ジフェニルホスフィニル)ヒドロキシジメチルアミンを使用したことを除き、実施例 2 ステップ C と同様に調製した。ラジアルクロマトグラフィで残渣を精製したところ 160 mg (29%) の目的化合物が得られた。M+H⁺ (443)。

20

【0182】

ステップ B



30

【0183】

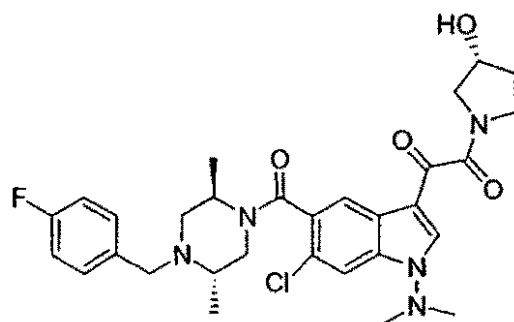
実施例 3 ステップ G と同様に、(6-クロロ-1-ジメチルアミノ-1H-インドール-5-イル)-[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-イル]-メタノンから調製した。CHCl₃ の 3~5% MeOH を用いたラジアルクロマトグラフィで粗製物を精製したところ、30 mg (9.2%) の目的生成物が得られた。M+H⁺ (542)。

【実施例 15】

【0184】

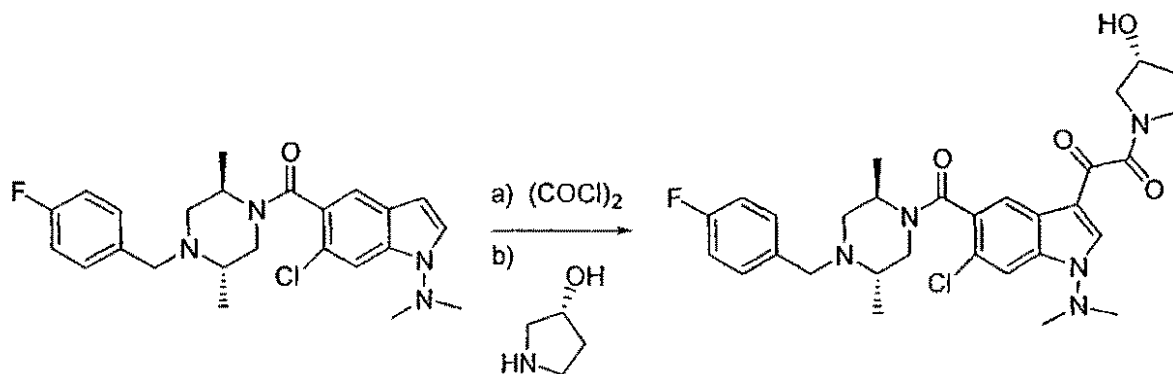
1- {6-クロロ-1-ジメチルアミノ-5-[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-3-イル} -2-(3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-エタン-1,2-ジオンの調製

40



【0185】

10



20

【0186】

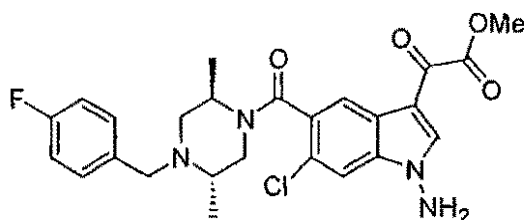
R-(+)-3-ヒドロキシピロリジンを使用したことを除き、実施例3ステップGと同様に(6-クロロ-1-ジメチルアミノ-1H-インドール-5-イル)-[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-イル]-メタノンから調製した。調製用HPLCで粗製物を精製したところ、3.4mg(1.7%)の目的生成物が得られた。 $M+H^+$ (584)。

【実施例16】

【0187】

{1-アミノ-6-クロロ-5-[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-3-イル}-オキソ-酢酸メチルエステルの調製

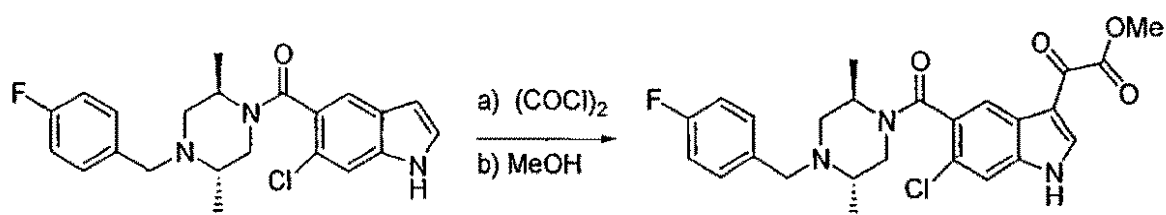
30



【0188】

ステップA

40



【0189】

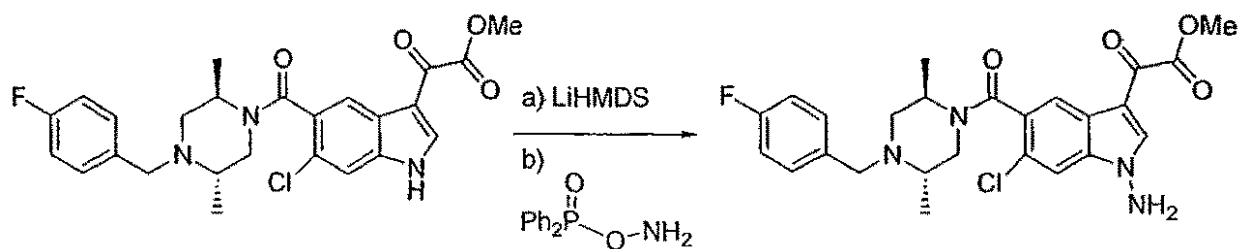
ジメチルアミンの代わりにメタノールを使用したことを除き、実施例2ステップBと同

50

様に(6-クロロ-1H-インドール-5-イル)-[4-(4-フルオロ-ベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-イル]-メタノンから調製した。

【0190】

ステップ B



10

【0191】

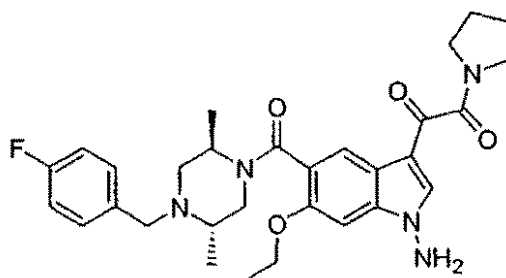
実施例2ステップCと同様に、{6-クロロ-5-[4-(4-フルオロ-ベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-3-イル}-オキソ-酢酸メチルエステルから調製した。まず、CHCl₃の5% MeOHを用いたラジアルクロマトグラフィで粗製物を精製し、次いでCHCl₃の1% MeOHを用いたシリカゲルカラムで再精製したところ、17mg(5.2%)の目的生成物が得られた。M+H⁺(501)。

20

【実施例17】

【0192】

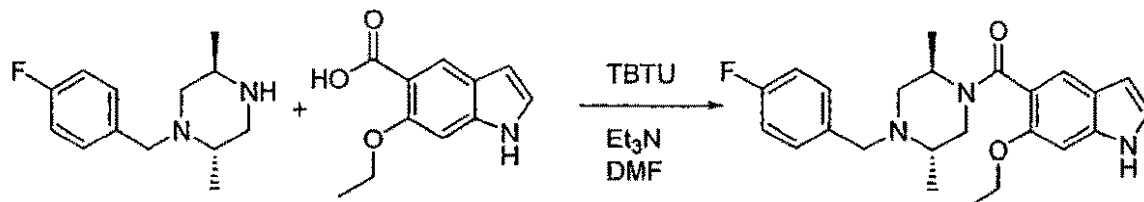
1-{1-アミノ-5-[4-(4-フルオロ-ベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-6-エトキシ-1H-インドール-3-イル}-2-ピロリジン-1-イル-エタン-1,2-ジオン



30

【0193】

ステップ A



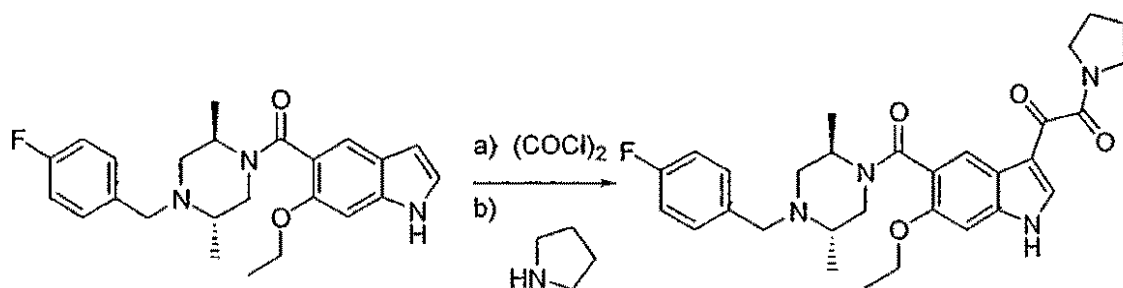
40

【0194】

実施例3ステップFと同様に6-エトキシ-1H-インドール-5-カルボン酸から調製した。M+H⁺(410)。

【0195】

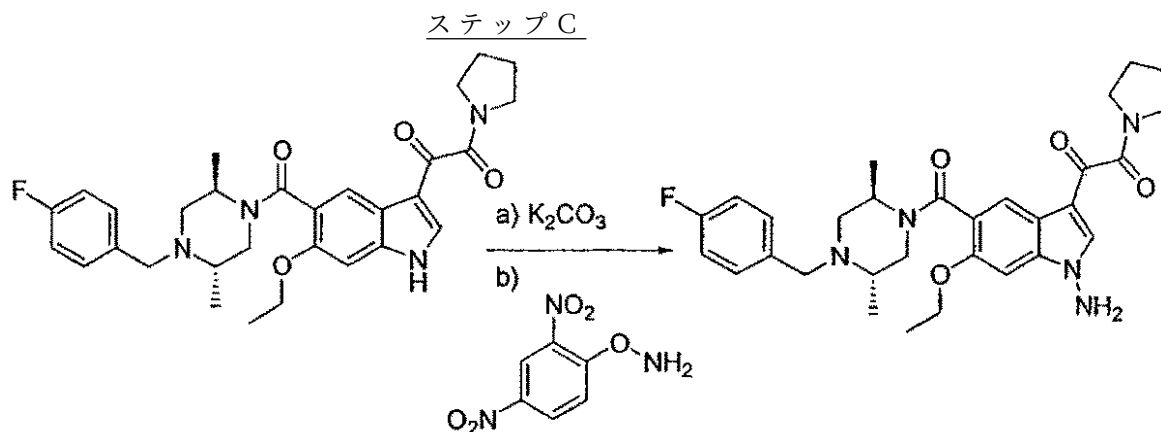
ステップ B



【0196】

実施例3ステップGと同様に、[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-10
 -ピペラジン-1-イル]-(6-エトキシ-1H-インドール-5-イル)-メタノンから調製した(収率51%)。M+H⁺(535)。

【0197】



20

【0198】

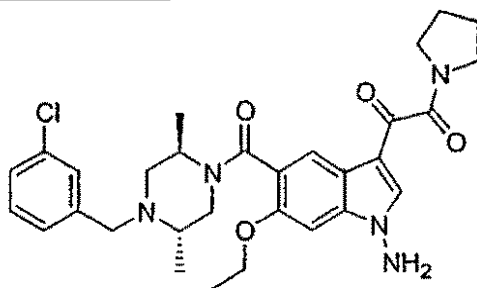
実施例3ステップH方法2と同様に、1-{5-[4-(2-クロロベンジル)-2R,
 5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-6-エトキシ-1H-インドール-3-イル}-2-ピロリジン-1-イル-エタン-1,2-ジオンから調製した(収率74
 %)。M+H⁺(550)。

30

【実施例18】

【0199】

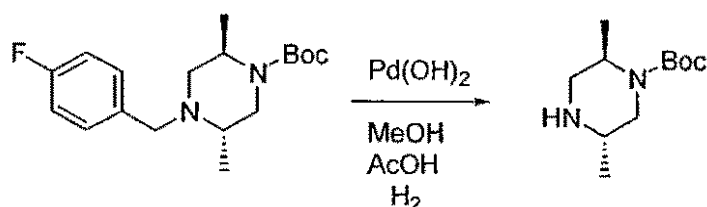
1-{1-アミノ-5-[4-(3-クロロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラ
ジン-1-カルボニル]-6-エトキシ-1H-インドール-3-イル}-2-ピロリジ
ン-1-イル-エタン-1,2-ジオン



40

【0200】

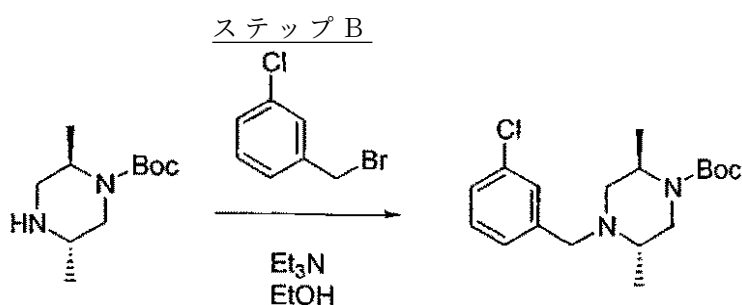
ステップA



【0201】

MeOH (250 mL) 及び氷酢酸 (30 mL) 中の 4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (37.8 g、117.4 mmol) の溶液を攪拌し、2 L 水素化フラスコ中において 10 分間 N_2 でパージした。この混合物に、水酸化パラジウム (3.8 g、20 wt %) を添加し、40 psi の H_2 の下で室温で 48 時間振盪した。生じた混合物をセライトで濾過し、MeOH で洗浄した。濾液をロータヴァップ (rotavap) で蒸発乾固させたところ、37.64 g (100 %) の目的生成物が得られた。M+H⁺ (215)。

【0202】



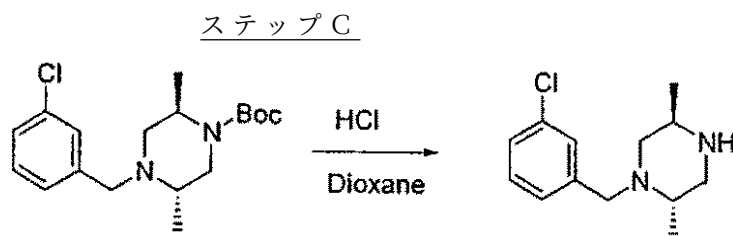
20

【0203】

エタノール (100 mL) 中の 2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (10.34 g、37.74 mmol) の溶液に、3-クロロ臭化ベンジル (4.96 mL、37.74 mmol) 及びトリエチルアミン (21 mL、150 mmol) を加えた。この混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応物をロータヴァップで蒸発させ、EtOH で水から抽出した。ヘキサン の 0~5 % EtOAc を用いてシリカゲルで粗製物を精製したところ、8.4 g (66 %) の目的生成物が得られた。M+H⁺ (339)。

30

【0204】



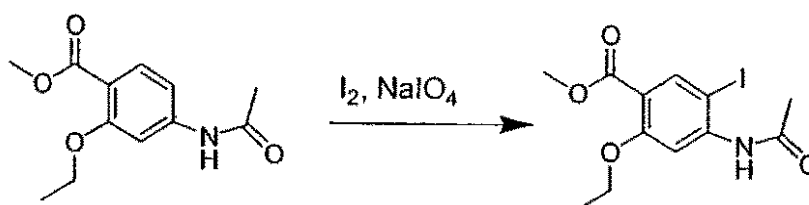
40

【0205】

4-(3-クロロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (5.8 g、17.2 mmol) を、1,4-ジオキサン中の 4 M HCl 30 mL に溶解した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。粗製物を濾過し、エーテルで洗浄した。固体を 20 % NaOH 水溶液に溶解した。この水溶液を EtOAc で抽出した。化合した有機物をブラインで洗浄し、乾燥・濃縮した。生成物は、白色の固体として得られた (4.0 g、98 %)。M+H⁺ (239)。

【0206】

ステップ D

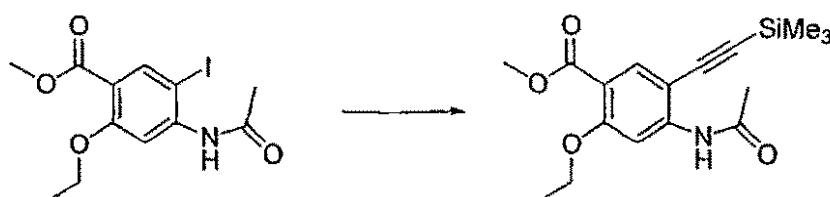


【0207】

無水DMF（700 mL）中のメチルエステル（30 g、126 mmol）、ヨウ素（32 g、126 mmol）及び過ヨウ素酸ナトリウム（13.5 g、63 mmol）の混合物を70℃に加熱し24時間置いた。反応混合物を氷水に注ぎ、チオ硫酸ナトリウムの溶液（10%水溶液）を添加して過剰のヨウ素を無効化した。生成した黄色の沈殿を濾過し、乾燥したところ、35 gの目的生成物が収率76%で得られた。この粗製物は、更に精製することなく、次の反応に用いた。 $M+H^+$ （364）。 10

【0208】

ステップ E



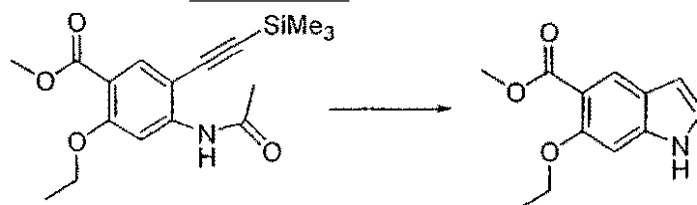
20

【0209】

無水ジクロロメタン（300 mL）中の4-アセチルアミノ-2-エトキシ-5-ヨード-安息香酸メチルエステル（35 g、96.4 mmol）、パラジウムビス（トリフェニルホスファン）ジクロリド（3.38 g、4.82 mmol）及びヨウ化銅（918 mg、4.82 mmol）の溶液に、トリメチルシリルアセチレン（15 mL、10.6 mmol）を0℃で滴下した。黒色の反応混合物を、室温に加熱し、終夜攪拌し、セライトのプラグを通して濾過し、濃縮した。残渣を酢酸エチルに取り込み、水及びブラインで洗浄し、乾燥・濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにドライロードし、EtOAc：ヘキサン（1：4）での溶出によって精製を行ったところ、28 g（67%）の目的生成物が得られた。 $M+H^+$ （334）。 30

【0210】

ステップ F



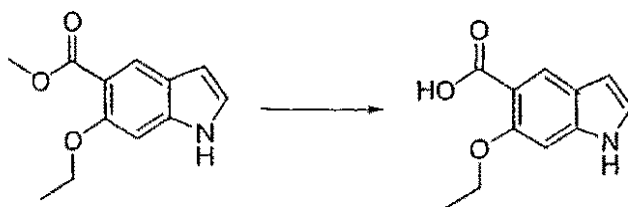
40

【0211】

無水THF中の4-アセチルアミノ-2-エトキシ-5-トリメチルシリルエチニル-安息香酸メチルエステル（28 g、84 mmol）及びフッ化テトラブチルアンモニウム（168 mL、168 mmol、THFで1.0 M）の混合物を、4時間環流加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルに取り込んだ。有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥・濃縮した。酢酸エチルから生成物を晶出し、濾過・乾燥した。濾液をシリカゲルのプラグを通して濾過した。 $M+H^+$ （220）。 40

【0212】

ステップ G

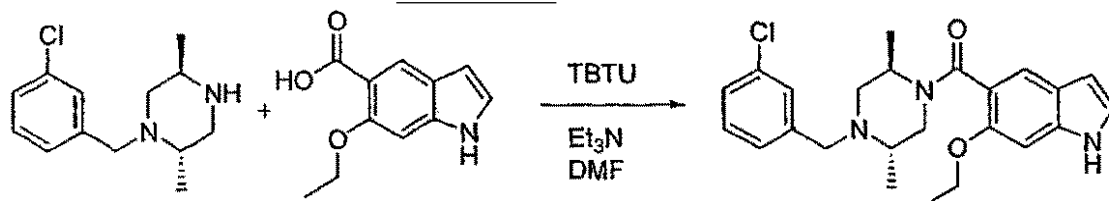


【0213】

NaOH (17.7 g、10%水溶液)を、インドールメチルエステル (19.4 g、88.6 mmol) の MeOH (350 mL) 溶液に加えた。反応混合物を2時間加熱回流した後、溶媒を除去した。生じた混合物を10% HCl 溶液で酸性化したところ、沈殿が生じた。懸濁液を EtOAc で抽出した。化合した有機層をブラインで洗浄し、乾燥・濃縮したところ、18 g (89%) の表題の化合物が黄色の固体として得られた。

【0214】

ステップ H



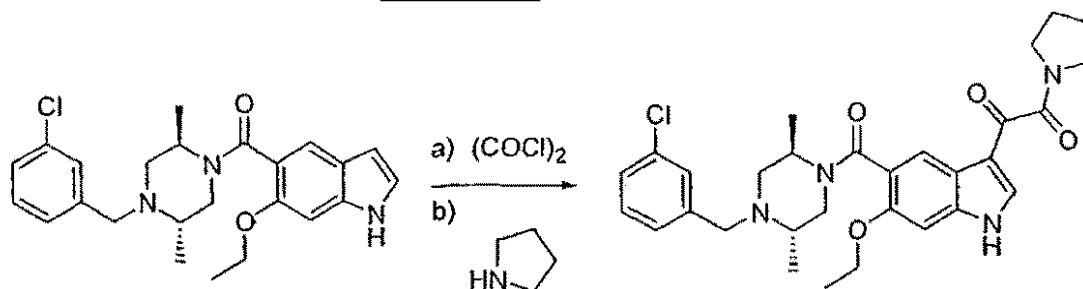
20

【0215】

実施例 3 ステップ F と同様に 6-エトキシ-1H-インドール-5-カルボン酸から調製した (収率 72%)。M+H⁺ (426)。

【0216】

ステップ I



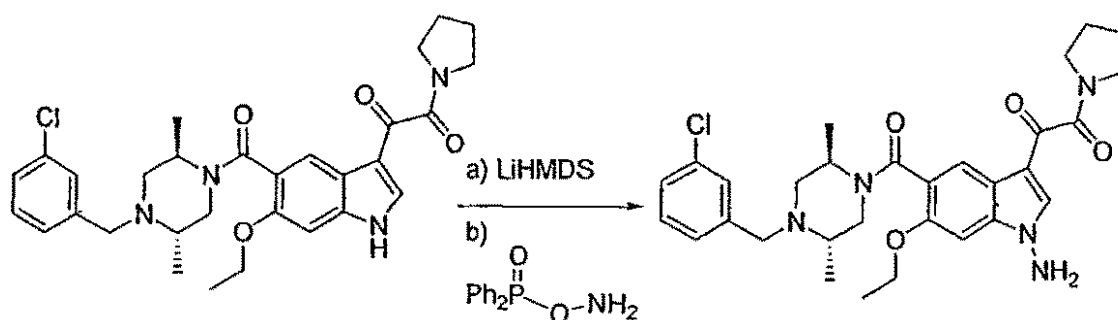
30

【0217】

実施例 3 ステップ G と同様に、[4-(3-クロロベンジル)-2R,5S-ジメチルピペラジン-1-イル]-(6-エトキシ-1H-インドール-5-イル)-メタノンから調製した (収率 71%)。M+H⁺ (551)。

【0218】

ステップ J



40

【0219】

実施例 4 ステップ C と同様に、1-{5-[4-(3-クロロベンジル)-2R,5S-

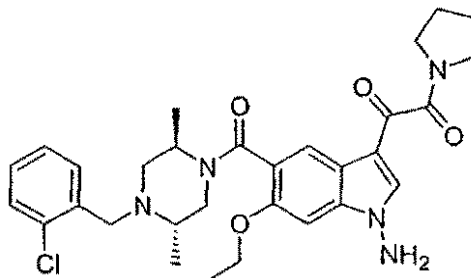
50

ジメチルーピペラジン-1-カルボニル]-6-エトキシ-1H-インドール-3-イル}-2-ピロリジン-1-イル-エタン-1,2-ジオンから調製した(収率60%)。
 $M+H^+$ (567)。

【実施例19】

【0220】

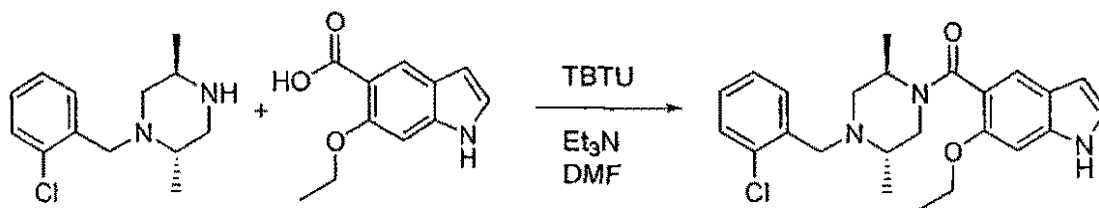
1- { 1-アミノ-5-[4-(2-クロロベンジル)-2R,5S-ジメチルーピペラジン-1-カルボニル]-6-エトキシ-1H-インドール-3-イル}-2-ピロリジン-1-イル-エタン-1,2-ジオン



10

【0221】

ステップA



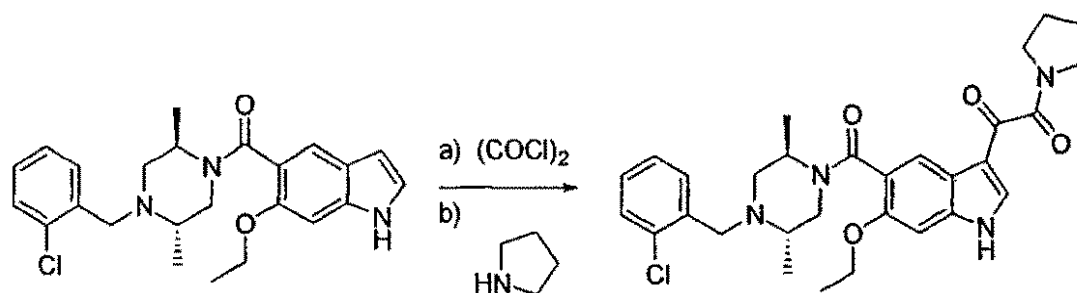
20

【0222】

実施例3ステップFと同様に6-エトキシ-1H-インドール-5-カルボン酸から調製した。 $M+H^+$ (426)。

【0223】

ステップB



30

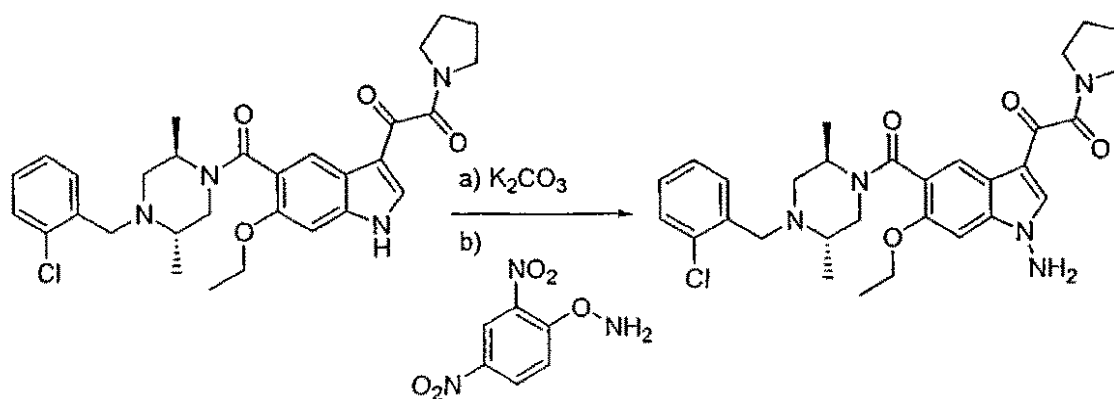
【0224】

実施例3ステップGと同様に、[4-(2-クロロベンジル)-2R,5S-ジメチルーピペラジン-1-イル]-(6-エトキシ-1H-インドール-5-イル)-メタノンから調製した(収率53%)。 $M+H^+$ (551)。

40

【0225】

ステップC



10

【0226】

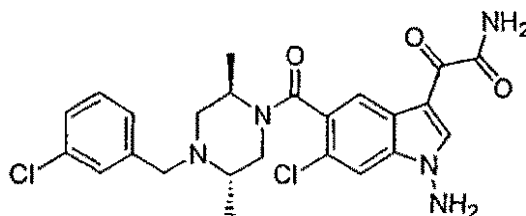
実施例3ステップH方法2と同様に、1- {5- [4- (2-クロロベンジル)-2R, 5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-6-エトキシ-1H-インドール-3-イル}-2-ピロリジン-1-イル-エタン-1,2-ジオンから調製した (収率58%)。M+H⁺ (567)。

【実施例20】

【0227】

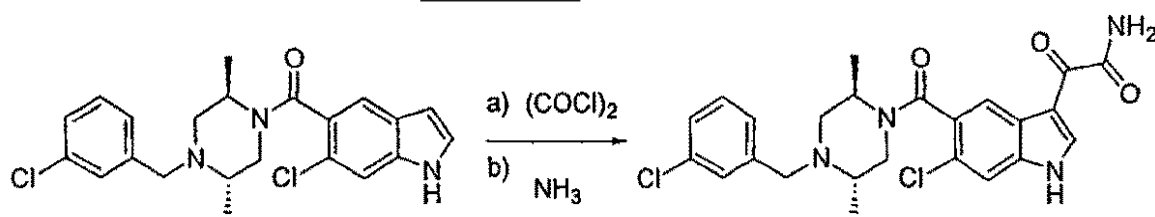
2- {1-アミノ-6-クロロ-5- [4- (3-クロロベンジル)-2R, 5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-3-イル}-2-オキソアセトアミド

20



【0228】

ステップA



30

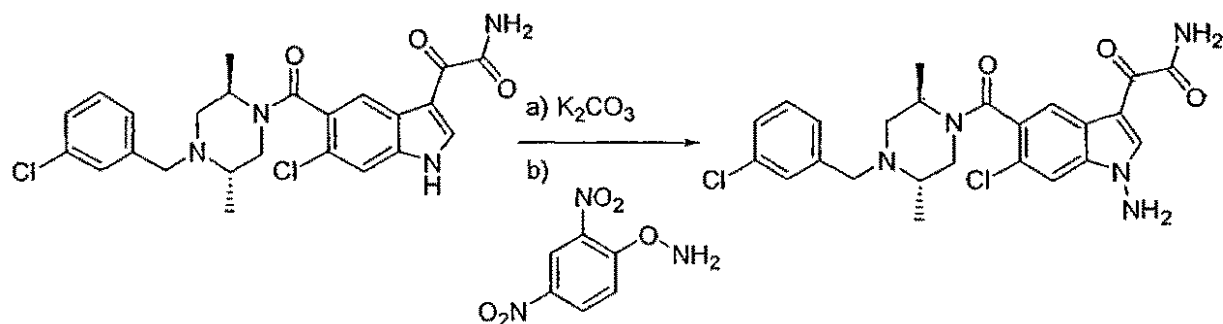
【0229】

実施例3ステップGにおいて、ピロリジンの代わりにジオキサン中のアンモニウムを用いたことを除いて、実施例3と同様に、[4- (3-クロロベンジル)-2R, 5S-ジメチル-ピペラジン-1-イル]-(6-クロロ-1H-インドール-5-イル)-メタノンから調製した (収率62%)。M+H⁺ (488)。

40

【0230】

ステップB



【0231】

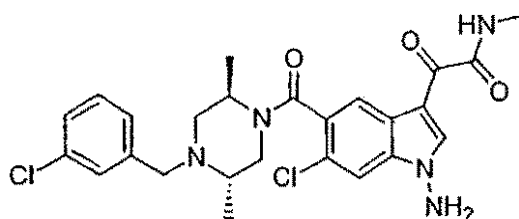
10

実施例3ステップH方法1と同様に、2-〔6-クロロ-5-〔4-(3-クロロベンジル)-2R,5S-ジメチルピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-3-イル〕-2-オキソアセトアミドを用いて実行した(収率54%)。M+H⁺(503)。

【実施例21】

【0232】

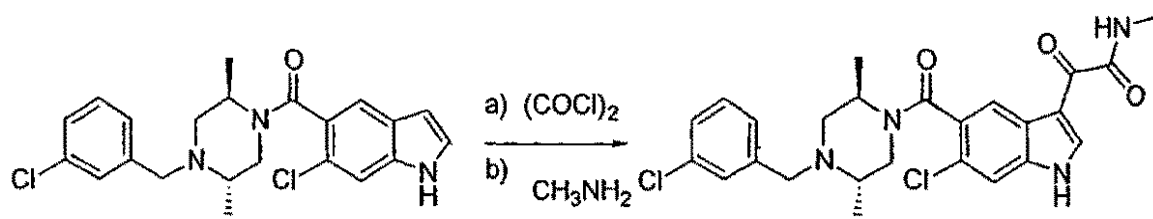
2-〔1-アミノ-6-クロロ-5-〔4-(3-クロロベンジル)-2R,5S-ジメチルピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-3-イル〕-N-メチル-2-オキソアセトアミド



20

【0233】

ステップA



30

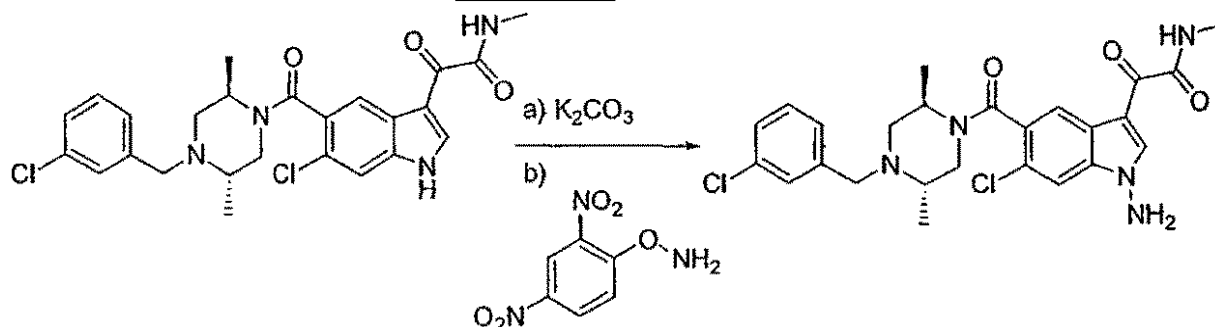
【0234】

ピロリジンの代わりにメチルアミンを用いたことを除いて、実施例3ステップGと同様に、〔4-(3-クロロベンジル)-2R,5S-ジメチルピペラジン-1-イル〕-(6-クロロ-1H-インドール-5-イル)-メタノンから調製した(収率88%)。M+H⁺(502)。

【0235】

40

ステップB



50

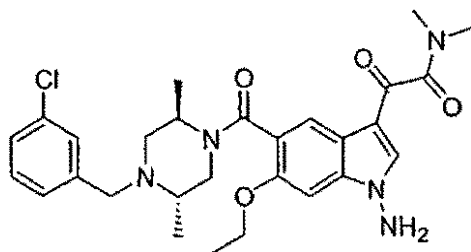
【0236】

実施例3ステップH方法1と同様に、2- {6-クロロ-5-[4-(3-クロロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-3-イル}-N-メチル-2-オキソ-アセトアミドを用いて実行した(収率32%)。M+H⁺(517)。

【実施例22】

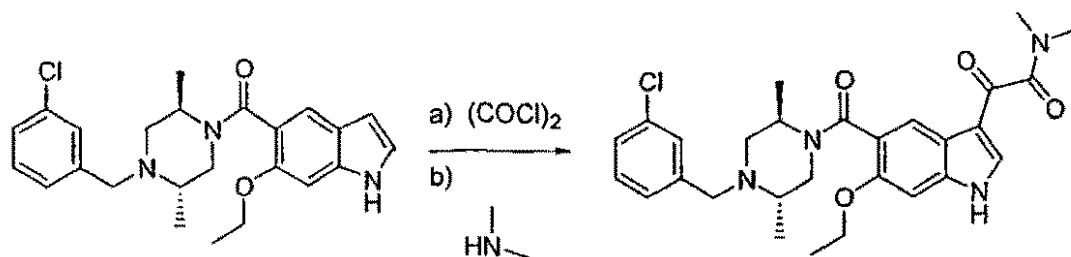
【0237】

2- {1-アミノ-5-[4-(3-クロロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-6-エトキシ-1H-インドール-3-イル}-N,N-ジメチル-2-オキソ-アセトアミド



【0238】

ステップA

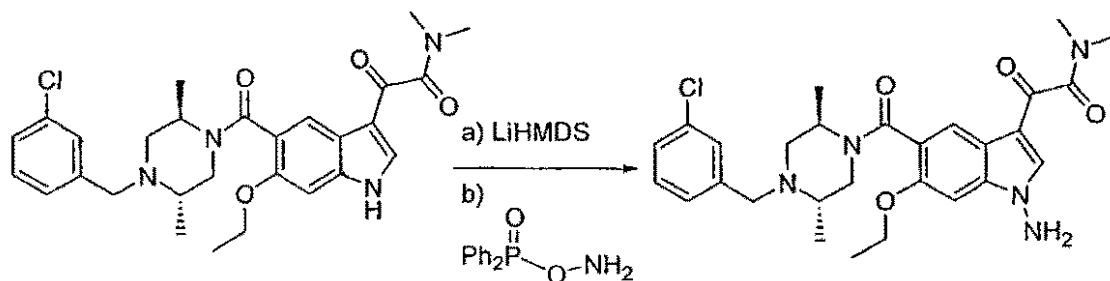


【0239】

実施例2ステップBと同様に、[4-(3-クロロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-イル]-(6-エトキシ-1H-インドール-5-イル)-メタノン及びジメチルアミンから調製した。M+H⁺(526)。

【0240】

ステップB



【0241】

実施例4ステップCと同様に、2- {5-[4-(3-クロロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-6-エトキシ-1H-インドール-3-イル}-N,N-ジメチル-2-オキソ-アセトアミドから調製した。M+H⁺(541)。

【実施例23】

【0242】

1- {1-アミノ-6-クロロ-5-[4-(4-フルオロベンジル)-トランス-2,5-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-3-イル}-2-ピロリジン-1-イル-エタン-1,2-ジオンの調製

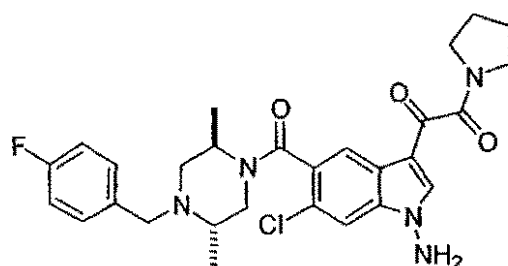
10

20

30

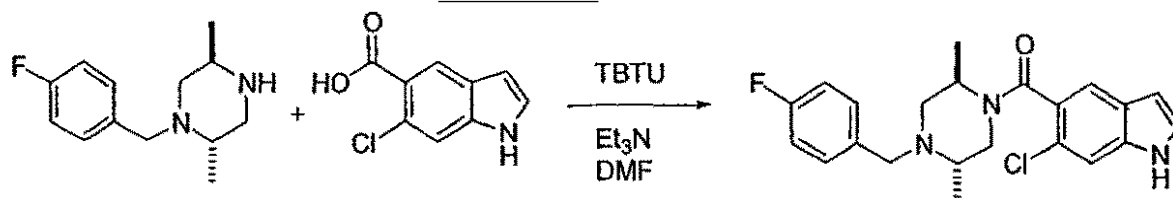
40

50



【0243】

ステップ A



10

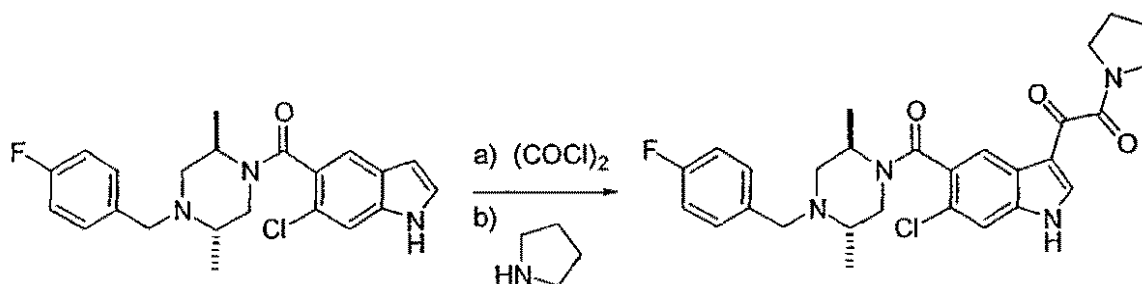
【0244】

6-クロロインドール-5-カルボン酸 (3.9 g、19.8 mmol) 及び 4-フルオロベンジルトランス-2,5-ジメチルピペラジン (4.4 g、19.8 mmol) の THF 溶液に、TBTU (6.4 g、19.8 mmol) を加え、更にトリエチルアミン (6.1 g、60 mmol) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、氷水に注いだ。混合物をジクロロメタンで抽出した。化合した有機層を、ブラインで洗浄し、乾燥・濃縮した。EtOAc:ヘキサン (2:3) での溶出によるシリカゲルでのクロマトグラフィにより残渣の精製を行ったところ、6.1 g (77%) の目的生成物が白色の固体として得られた。M+H⁺ (400)。

20

【0245】

ステップ B



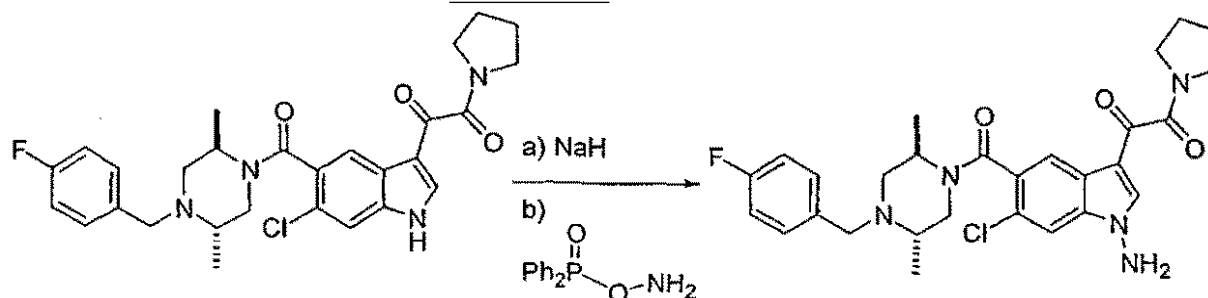
30

【0246】

実施例 3 ステップ G と同様に、(6-クロロ-1H-インドール-5-イル)-[4-(4-フルオロベンジル)-トランス-2,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル]-メタノンをを用いて実行した (収率 80%)。M+H⁺ (526)。

【0247】

ステップ C



40

【0248】

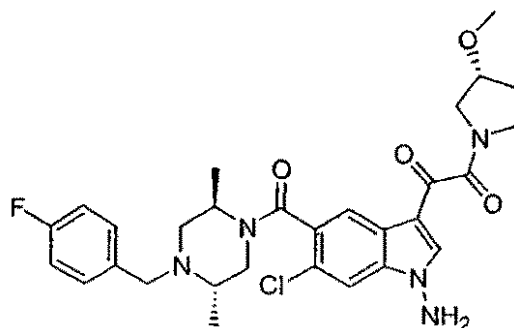
50

実施例 3 ステップ H (方法 1) と同様に、1 - { 6 - クロロ - 5 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - トランス - 2 , 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 3 - イル } - 2 - ピロリジン - 1 - イル - エタン - 1 , 2 - ジオンを用いて実行した (収率 98%) 。 $M+H^+$ (541) 。

【実施例 24】

【0249】

1 - { 1 - アミノ - 6 - クロロ - 5 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 R , 5 S - ジメチル - ピペラジン - 1 - カルボニル] - 1 H - インドール - 3 - イル } - 2 - (R - (+) - 3 - メトキシ - ピロリジン - 1 - イル) - エタン - 1 , 2 - ジオン



10

【0250】



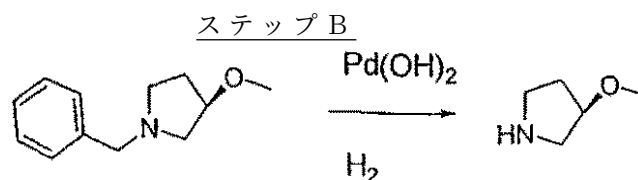
20

【0251】

(R) - 1 - ベンジル - 3 - ピロリジノール (500 mg 、 2.82 mmol) の DMF (10 mL) 溶液を、NaH (135 mg 、 5.65 mmol) の DMF 懸濁液に、室温で滴下した。反応混合物を 30 分間攪拌した。ヨウ化メチルを滴下した。反応混合物を引き続き 2 時間攪拌し、 Na_2CO_3 で急冷 (反応停止) し、EtOAc で抽出した。化合した有機層を、水、ブラインで洗浄し、乾燥・濃縮した。EtOAc での溶出によるシリカゲルでのクロマトグラフィにより残渣の精製を行ったところ、240 mg (44%) の目的生成物が得られた。 $M+H^+$ (192) 。

30

【0252】



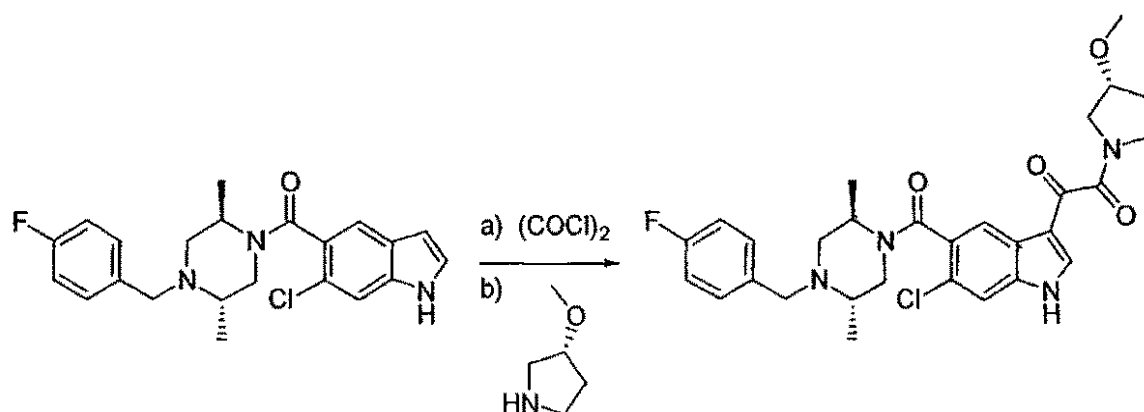
【0253】

エタノール (20 mL) 中の 1 - ベンジル - 3 - (R) - メトキシ - 3 - ピロリジン (240 mg) 、 $Pd(OH)_2$ (75 mg) 及び HOAc (0.1 mL) の混合物を、50℃、40 psi で 3 時間水素化した。反応混合物をセライトのプラグを通して濾過した。濾液を濃縮して乾燥したところ、100 mg (79%) の目的生成物が得られた。

40

【0254】

ステップ C

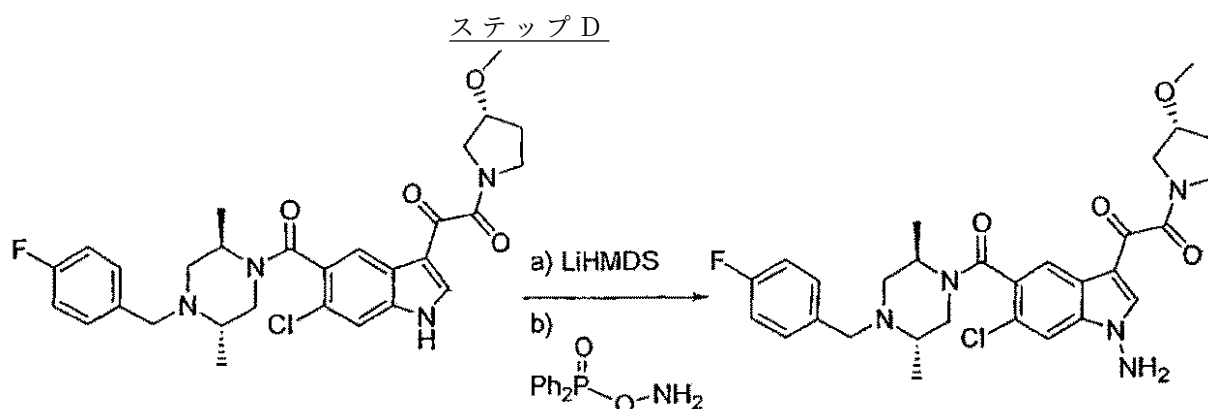


10

【0255】

ピロリジンの代わりにR-(+)-3-メトキシピロリジンを用いたことを除いて、実施例3ステップGと同様に、(6-クロロ-1H-インドール-5-イル)-[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-イル]-メタノンから調製した。M+H⁺ (556)。

【0256】



20

【0257】

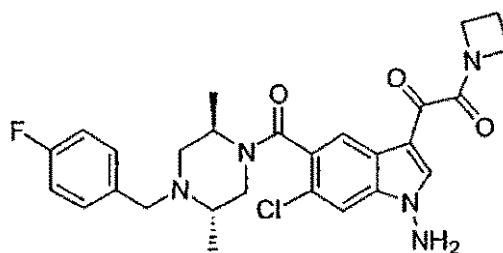
実施例2ステップCと同様に、1-{6-クロロ-5-[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-3-イル}-2-(R-(+)-3-メトキシピロリジン-1-イル)-エタン-1,2-ジオンから調製した。M+H⁺ (571)。

30

【実施例25】

【0258】

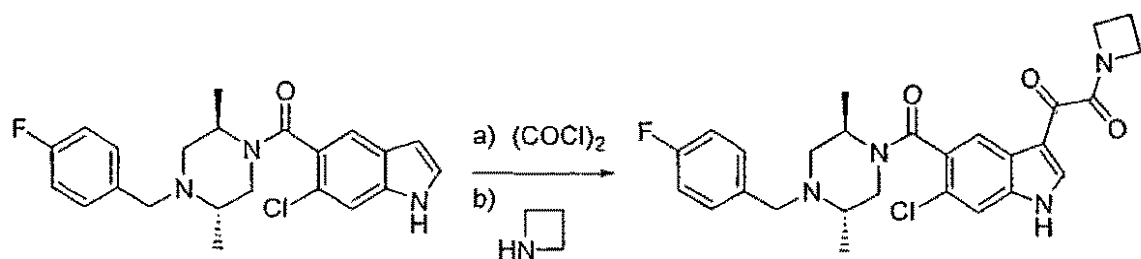
1-{1-アミノ-6-クロロ-5-[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-3-イル}-2-アゼチジン-1-イル-エタン-1,2-ジオンの調製



40

【0259】

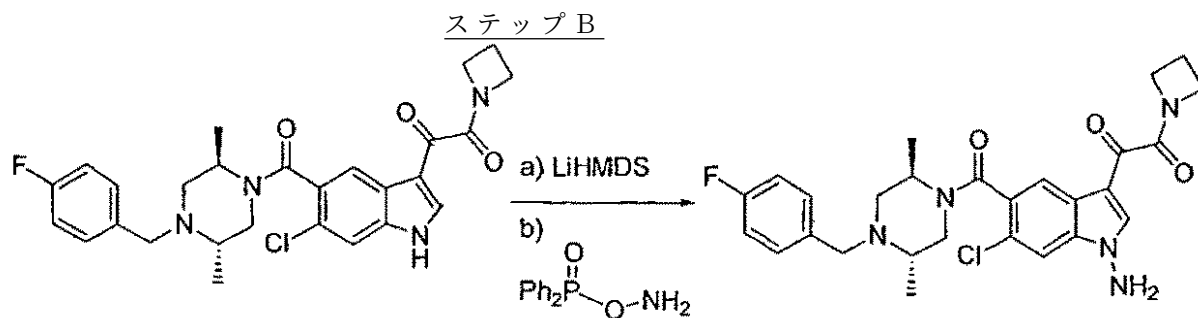
ステップ A



【0260】

ピロリジンの代わりにアゼチジン (azetidine) を用いたことを除いて、実施例 3 ステップ G と同様に、(6-クロロ-1H-インドール-5-イル)-[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-イル]-メタノンから調製した (収率 88%)。M+H⁺ (511)。

【0261】



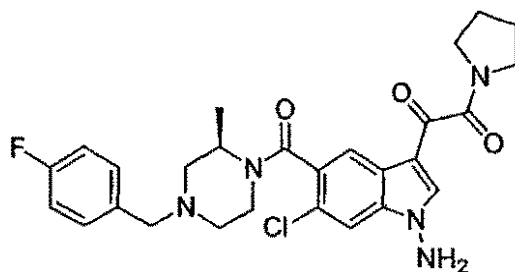
【0262】

実施例 3 ステップ H と同様に、1-アゼチジン-1-イル-2-{6-クロロ-5-[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-3-イル}-エタン-1,2-ジオンから調製した。M+H⁺ (527)。

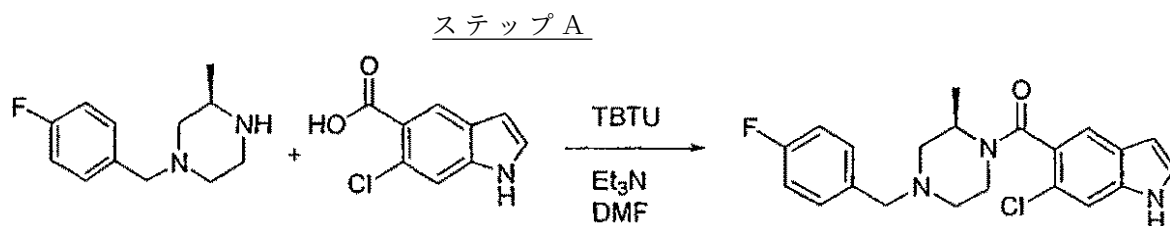
【実施例 26】

【0263】

1-{1-アミノ-6-クロロ-5-[4-(4-フルオロベンジル)-2R-メチル-ピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-3-イル}-2-ピロリジン-1-イル-エタン-1,2-ジオン



【0264】



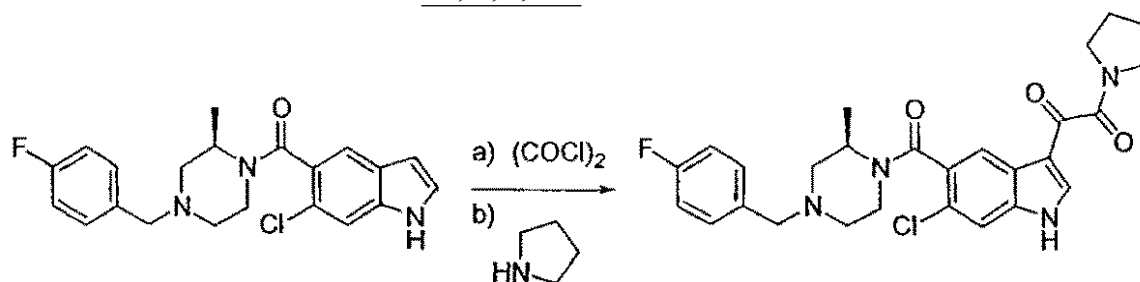
【0265】

実施例 3 ステップ F と同様に、1-(4-フルオロベンジル)-3R-メチル-ピペラ

ジン及び6-クロロインドール-5-カルボン酸(から)調製した。 $M+H^+$ (386)。

【0266】

ステップ B



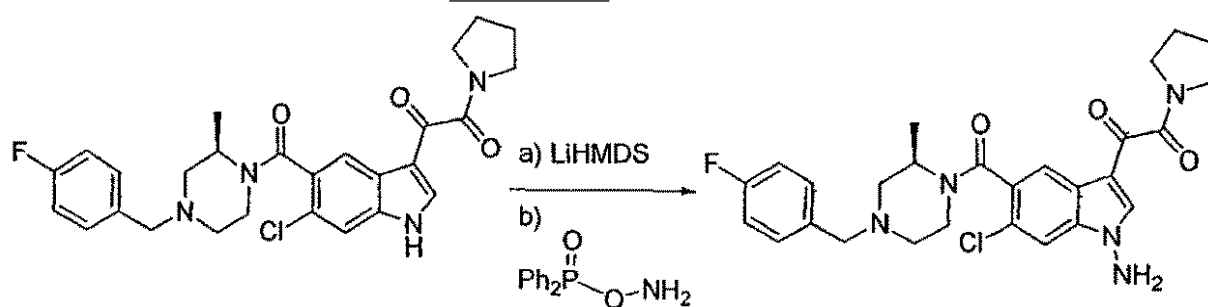
10

【0267】

実施例3ステップGと同様に、(6-クロロ-1H-インドール-5-イル)-[4-(4-フルオロベンジル)-2R-メチル-ピペラジン-1-イル]-メタノンを用いて実行した。 $M+H^+$ (511)。

【0268】

ステップ C



20

【0269】

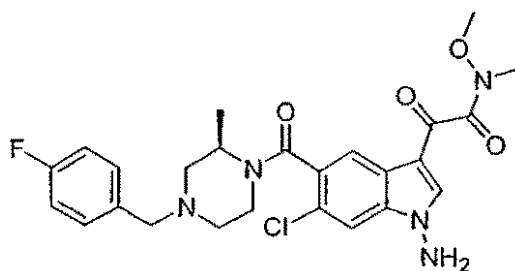
実施例3ステップH(方法1)と同様に、1-{6-クロロ-5-[4-(4-フルオロベンジル)-2R-メチル-ピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-3-イル}-2-ピロリジン-1-イル-エタン-1,2-ジオンを用いて実行した。 $M+H^+$ (526)。

30

【実施例27】

【0270】

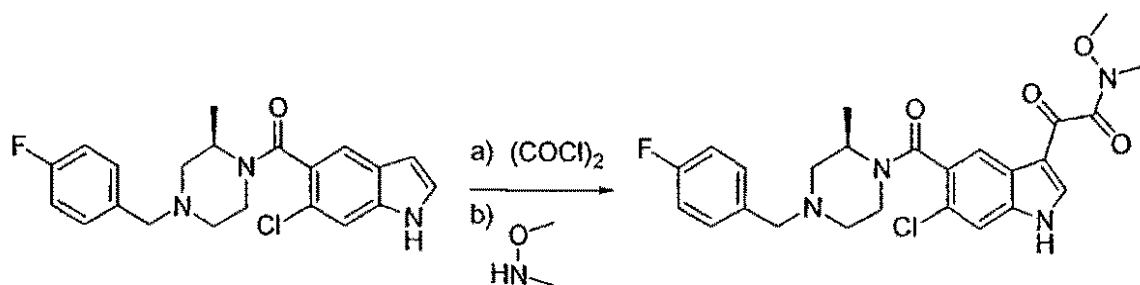
2-{1-アミノ-6-クロロ-5-[4-(4-フルオロベンジル)-2R-メチル-ピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-3-イル}-N-メトキシ-N-メチル-2-オキソ-アセトアミド



40

【0271】

ステップ A

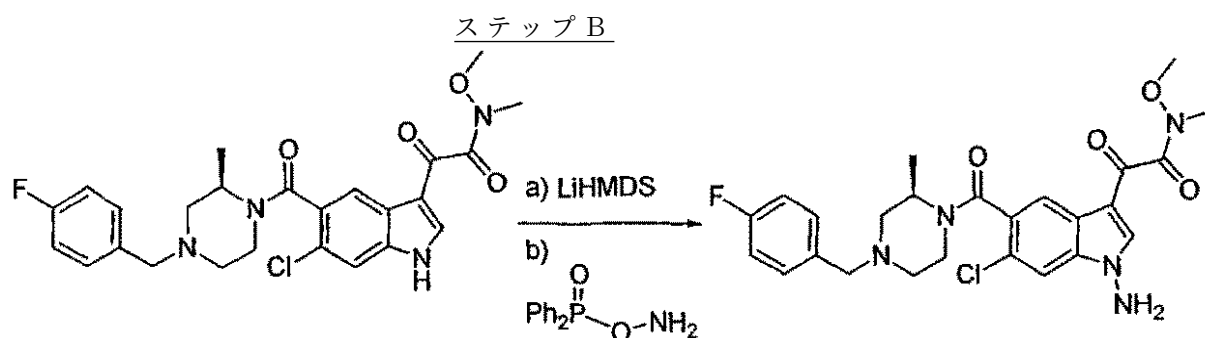


【0272】

ピロリジンの代わりにN,O-ジメチルヒドロキシルアミンを用いたことを除いて、実施例3ステップGと同様に、(6-クロロ-1H-インドール-5-イル)-[4-(4-フルオロベンジル)-2R-メチル-ピペラジン-1-イル]-メタノンを用いて実行した。M+H⁺ (501)。

10

【0273】



20

【0274】

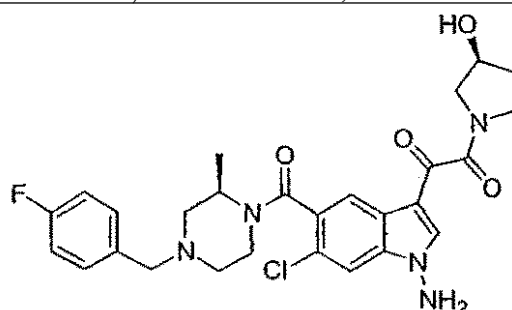
実施例3ステップH(方法1)と同様に、2-{6-クロロ-5-[4-(4-フルオロベンジル)-2R-メチル-ピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-3-イル}-N-メトキシ-N-メチル-2-オキソアセトアミドを用いて実行した。M+H⁺ (516)。

【実施例28】

【0275】

30

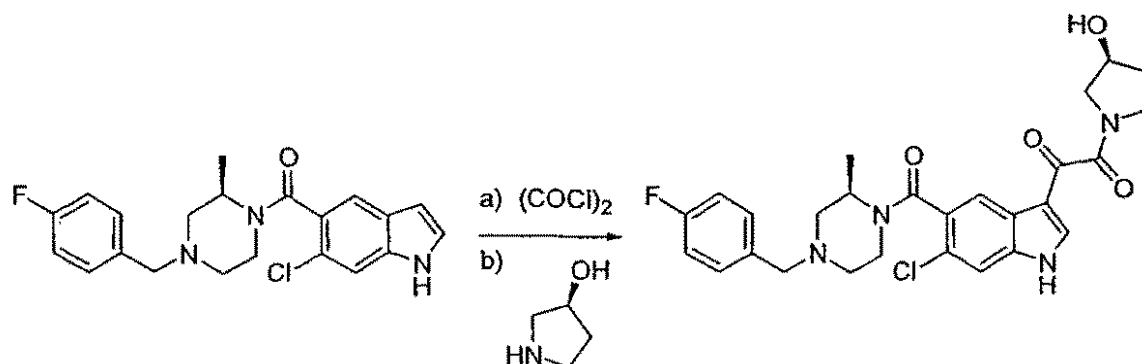
1-{1-アミノ-6-クロロ-5-[4-(4-フルオロベンジル)-2R-メチル-ピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-3-イル}-2-(R-(+)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-エタン-1,2-ジオン



40

【0276】

ステップ A

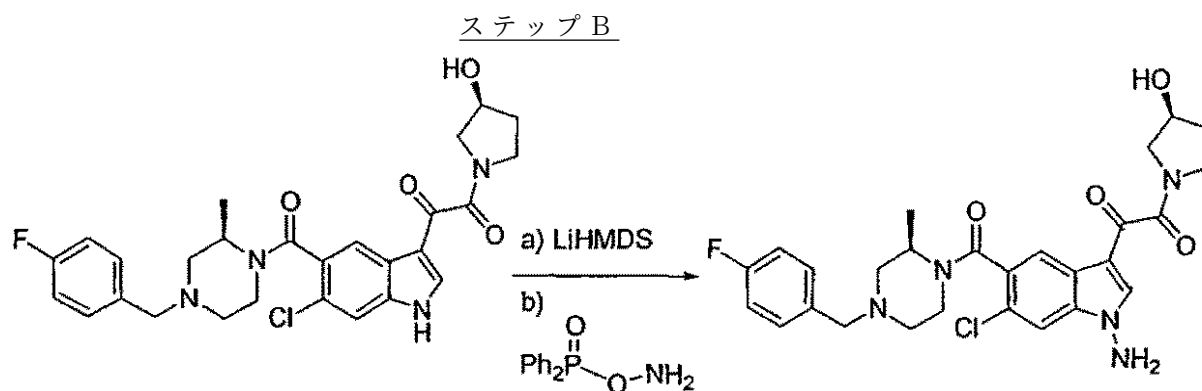


10

【0277】

ピロリジンの代わりに S-(−)-3-ヒドロキシピロリジンを用いたことを除いて、実施例 3 ステップ G と同様に、(6-クロロ-1H-インドール-5-イル)-[4-(4-フルオロ-ベンジル)-2R-メチル-ピペラジン-1-イル]-メタノンを用いて実行した。M+H⁺ (527)。

【0278】



20

【0279】

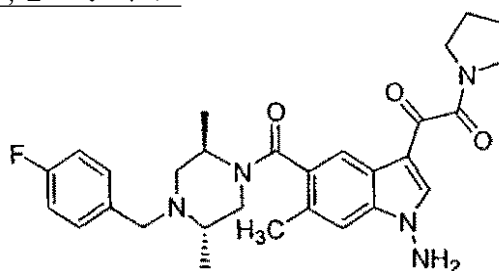
実施例 3 ステップ H (方法 1) と同様に、1-{6-クロロ-5-[4-(4-フルオロ-ベンジル)-2R-メチル-ピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-3-イル}-2-(S-(−)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-エタン-1,2-ジオンを用いて実行した。M+H⁺ (542)。

30

【実施例 29】

【0280】

1-{1-アミノ-5-[4-(4-フルオロ-ベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-6-メチル-1H-インドール-3-イル}-2-ピロリジン-1-イル-エタン-1,2-ジオン



40

【0281】

ステップ A



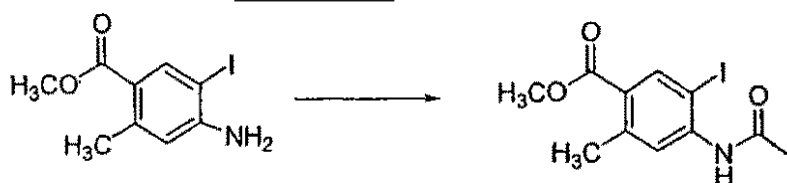
【0282】

5-メチル-4-アミノ安息香酸メチル（1.1 g、6.7 mmol）の4 mL DMF溶液にNaIO₄（573 mg、2.68 mmol）及びヨウ素（1.35 g、5.3 mmol）を加えた。この混合物を50℃で4時間加温した。次いで、これを冷却し、水で希釈したものを酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮した。100% EtOAc及びヘキサンを用いたカラムクロマトグラフィにより残渣を精製したところ、2.2 gの生成物が褐色の固体として得られた。M+H⁺（292）。

10

【0283】

ステップ B



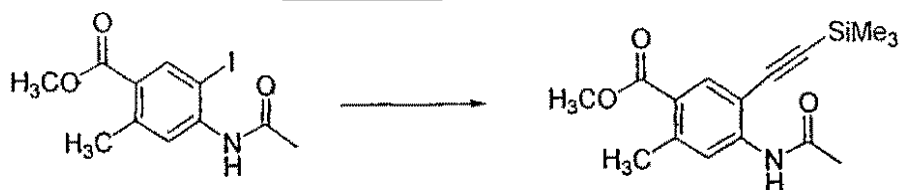
20

【0284】

4-アミノ-5-ヨード-2-メチル安息香酸メチルエステル（2.2 g、7.5 mmol）の20 mL THF溶液にピリジン（888 mg、11.25 mmol）を加えた。この溶液を0℃に冷却し、塩化アセチル（765 mg、9.75 mmol）を穏やかに加えた。3時間攪拌した後、混合物をEtOAcに注ぎ、水及びブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮した。25% EtOAc及びヘキサンを用いたカラムクロマトグラフィにより残渣を精製したところ、目的生成物が得られた。M+H⁺（334）。

【0285】

ステップ C



30

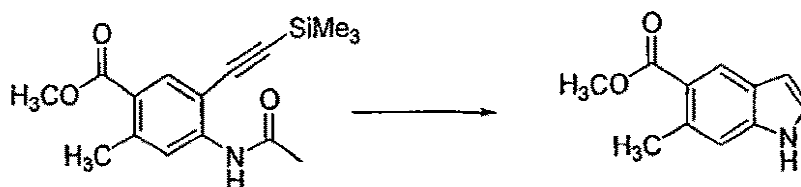
【0286】

4-アセチルアミノ-5-ヨード-2-メチル安息香酸メチルエステル（850 mg、2.56 mmol）の10 mL Et₃N及び10 mL CH₂Cl₂溶液に、CuI（20 mg、0.11 mmol）及び(PPh₃)₂PdCl₂（77 mg、0.11 mmol）を加えた。これを0℃に冷却し、トリメチルシリルアセチレン（276 mg、2.81 mmol）を穏やかに加えた。温度を室温に上昇し、2時間攪拌した後、混合物をEtOAcに注ぎ、水及びブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮した。EtOAc及びヘキサンを用いたカラムクロマトグラフィにより残渣を精製したところ、720 mg（93%）の生成物が得られた。M+H⁺（304）。

40

【0287】

ステップ D



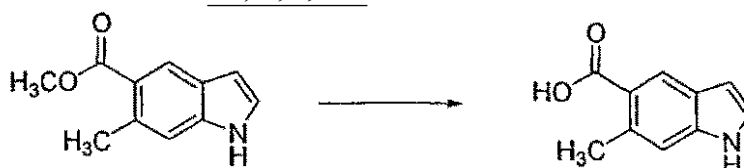
【0288】

化合物 4-アセチルアミノ-2-メチル-5-トリメチルシリルエチニル-安息香酸メチルエステル (720 mg、2.37 mmol) の 2 mL THF 溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウムの 1 M THF 溶液 5 mL を加え、2 時間環流した。EtOAc で抽出し、水及びブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。EtOAc 及びヘキサンを用いたカラムクロマトグラフィにより残渣を精製したところ、108 mg (25%) の生成物が白色の固体として得られた。M+H⁺ (190)。

10

【0289】

ステップ E



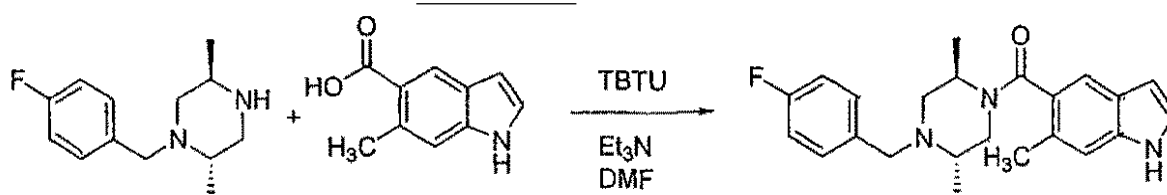
20

【0290】

5 mL MeOH 及び 5 mL 水中の 6-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステル (108 mg、0.57 mmol) の溶液に、NaOH (116 mg、2.9 mmol) を加え、この混合物を 50 °C で終夜加温した。この溶液を冷却し、水で希釈し、酸性化して pH 3 とし、EtOAc で抽出し、水及びブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮したところ、80 mg (80%) の生成物が白色の固体として得られた。

【0291】

ステップ F



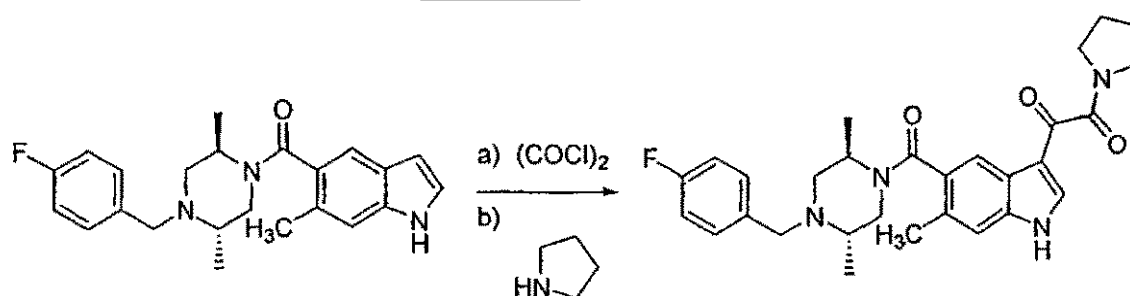
30

【0292】

実施例 3 ステップ F と同様に 6-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸から調製した。M+H⁺ (380)。

【0293】

ステップ G



40

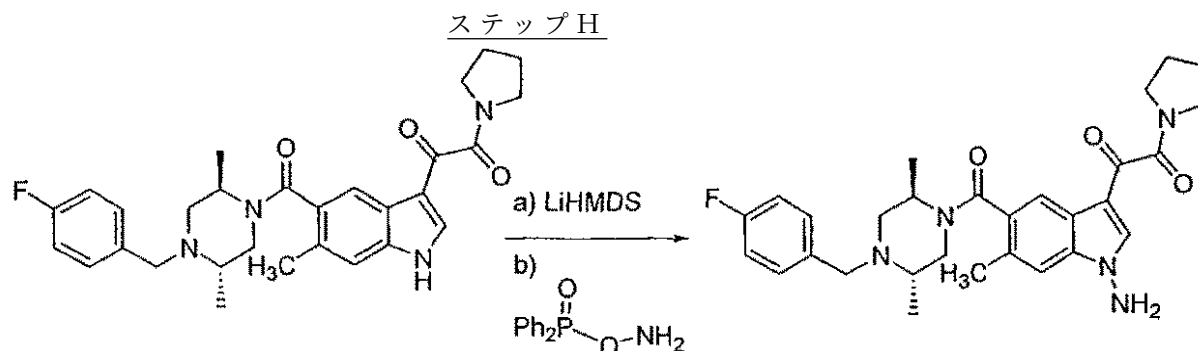
【0294】

実施例 3 ステップ G と同様に [4-(4-フルオロベンジル)-2R, 5S-ジメチル-

50

ピペラジン-1-イル]-(6-メチル-1H-インドール-5-イル)-メタノンから調製した。 $M+H^+$ (505)。

【0295】



10

【0296】

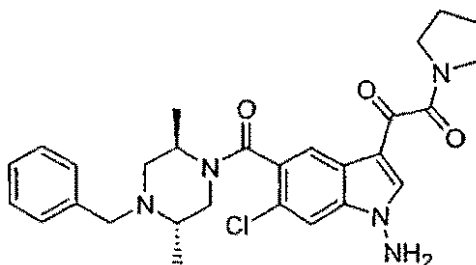
実施例 6 ステップ C と同様に 1- {5- [4- (4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-6-メチル-1H-インドール-3-イル}-2-ピロリジン-1-イル-エタン-1,2-ジオンから調製した。 $M+H^+$ (520)。

【実施例 30】

【0297】

20

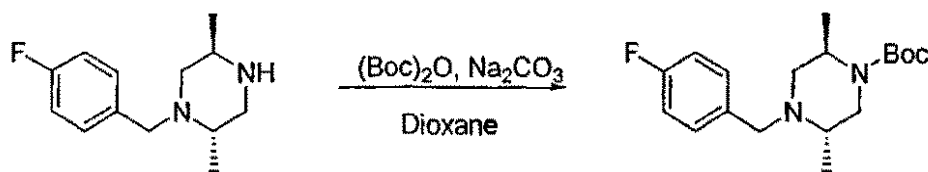
1- [1-アミノ-5- (4-ベンジル-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-クロロ-1H-インドール-3-イル]-2-ピロリジン-1-イル-エタン-1,2-ジオン



30

【0298】

ステップ A



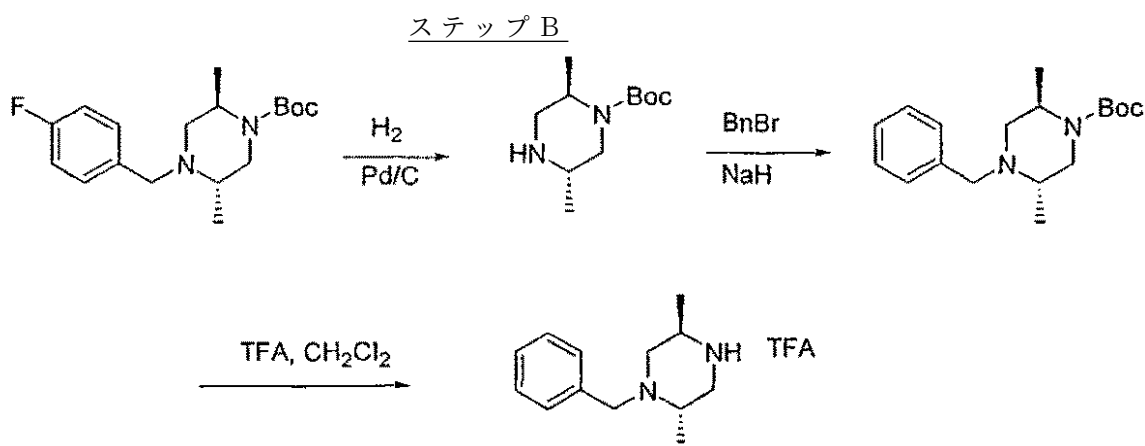
【0299】

40

1-(4-フルオロベンジル)-2S,5R-ジメチル-ピペラジン (3.34 g、15.05 mmol) のジオキサン溶液に、順に、無水 Boc (4.92 g、22.6 mmol) と、炭酸ナトリウム (1.59 g、15.05 mmol) を加えた。次いで、反応物を室温で終夜攪拌した。反応溶媒を除去した後、残渣を 200 mL 酢酸エチルに溶解した。次いで、このエチルアセテート懸濁液を水 200 mL で洗浄した。分離後、水層を酢酸エチルで抽出した (200 mL × 2)。(2つの) 有機層を混合し、水 (200 mL × 2)、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、5~10% 酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出を行うフラッシュ (flash) カラムで残渣を精製した。油状生成物 (2.21 g) が得られた。

【0300】

50



10

【0301】

4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルのエタノール溶液に、500mgのPd/C(10%w/w)を加え、反応物を40psiで終夜水素化した。濾過及び溶媒の蒸発後、1.75gの2R,5S-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルが得られた。減圧乾燥後、この化合物を20mLのDMFに溶解した。このDMF溶液に、水素化ナトリウム(656mg、16.4mmol、60%油分散)を加えた。15分間攪拌した後、臭化ベンジル(2.1g、12.3mmol)を反応物に加えた。更に、終夜攪拌した後、反応物を酢酸エチル(100mL)で希釈し、水(100mL)を加えて反応物を急冷した(反応を停止した)。次いで、水層を酢酸エチルで抽出した(100mL×2)。(2つの)有機層を混合し、水(100mL×2)及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発した。3.8gの油状粗製物が得られたが、その純度は次の反応に使用するためには十分なものであった。

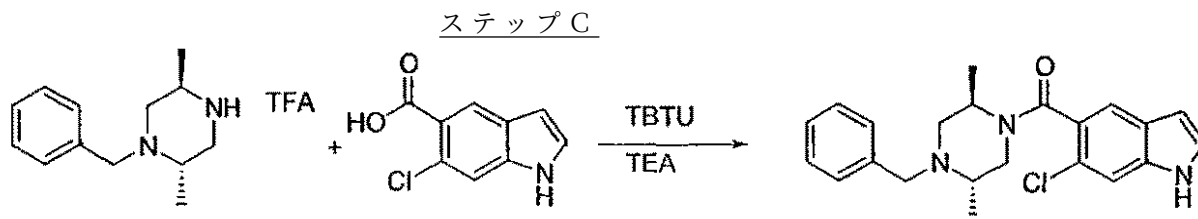
20

【0302】

4-ベンジル-2R,5S-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの10mLジクロロメタン溶液に、0℃でトリフルオロ酢酸(20mL)を加えた。次いで、反応物を室温に加温し、終夜攪拌した。溶媒を除去し、生成物を減圧乾燥した。5.6gの1-ベンジル-2R,5S-ジメチルピペラジンが得られた。これは、反応の次のステップに直接(そのまま)用いた。

30

【0303】



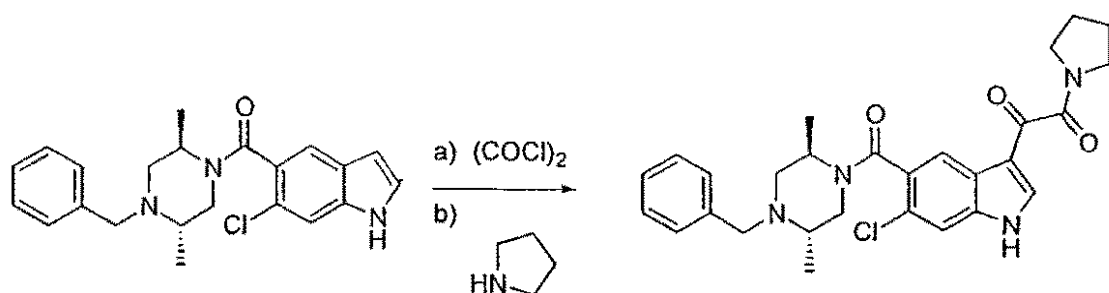
【0304】

実施例3ステップFと同様に6-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸及び1-ベンジル-2S,5R-ジメチルピペラジンから調製した。M+H⁺(382)。

40

【0305】

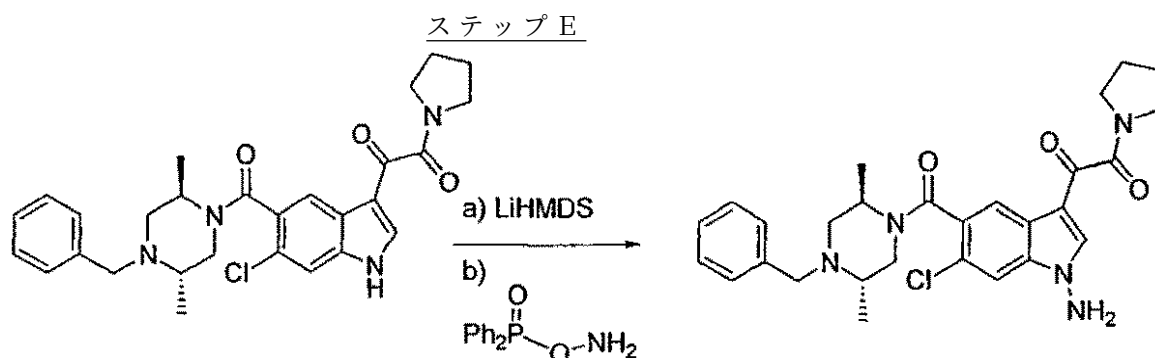
ステップ D



【0306】

実施例3ステップGと同様に(4-ベンジル-2*S*,5*R*-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-(6-クロロ-1*H*-インドール-5-イル)-メタノンから調製した。 $M+H^+$ (508)。

【0307】



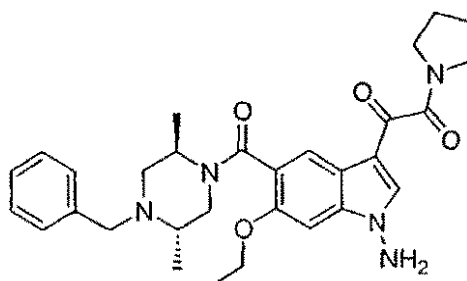
【0308】

実施例6ステップCと同様に1-[5-(4-ベンジル-2,5-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-クロロ-1*H*-インドール-3-イル]-2-ピロリジン-1-イル-エタン-1,2-ジオンから調製した。 $M+H^+$ (523)。

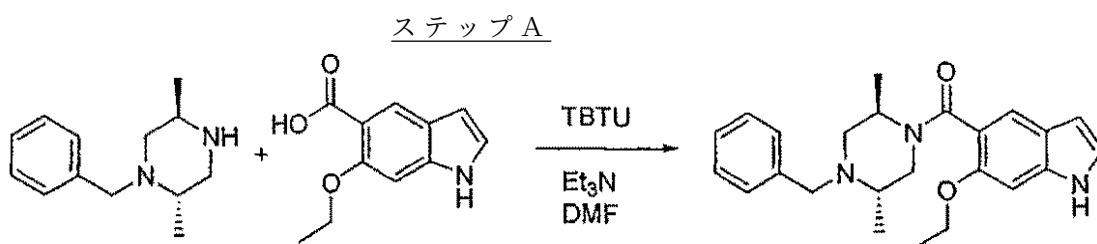
【実施例31】

【0309】

1-[1-アミノ-5-(4-ベンジル-2*R*,5*S*-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-エトキシ-1*H*-インドール-3-イル]-2-ピロリジン-1-イル-エタン-1,2-ジオン



【0310】



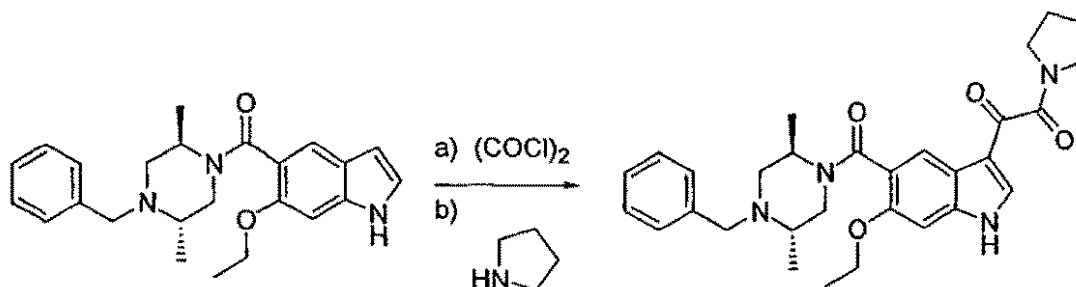
【0311】

実施例3ステップFと同様に、6-エトキシ-1*H*-インドール-5-カルボン酸から

調製した。M+H⁺ (392)。

【0312】

ステップ B



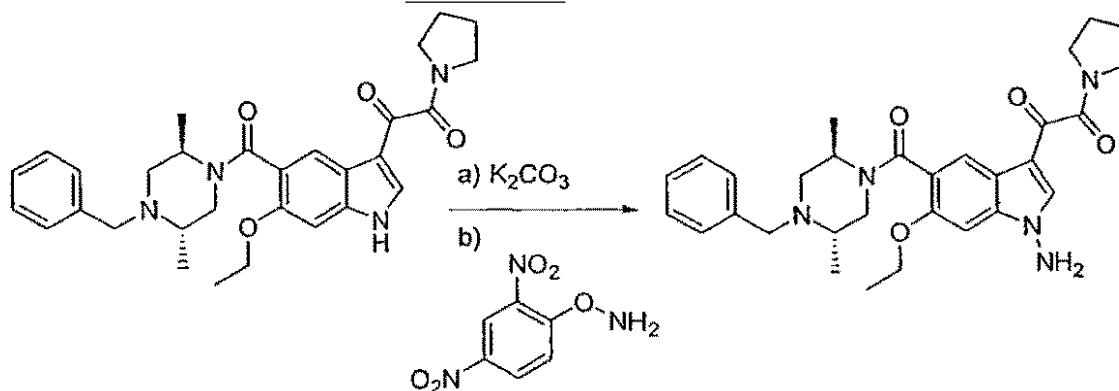
10

【0313】

実施例3ステップGと同様に、(4-ベンジル-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-(6-エトキシ-1H-インドール-5-イル)-メタノンから調製した(収率78%)。M+H⁺ (517)。

【0314】

ステップ C



20

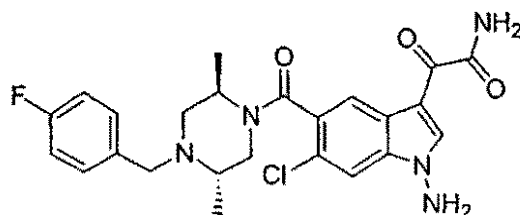
【0315】

実施例3ステップH方法2と同様に、1-[5-(4-ベンジル-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-エトキシ-1H-インドール-3-イル]-2-ピロリジン-1-イル-エタン-1,2-ジオンから調製した(収率50%)。M+H⁺ (532)。

【実施例32】

【0316】

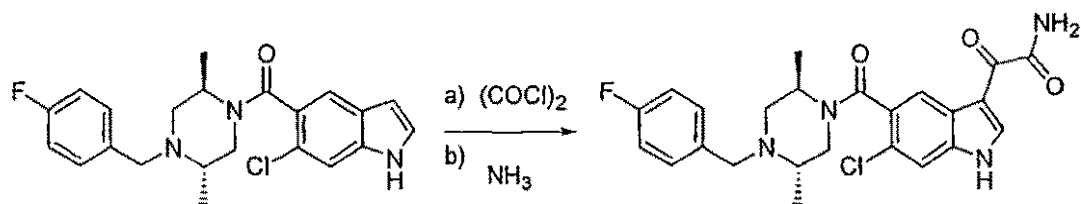
2-{1-アミノ-6-クロロ-5-[4-(4-フルオロ-ベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-3-イル}-2-オキソ-アセトアミド



40

【0317】

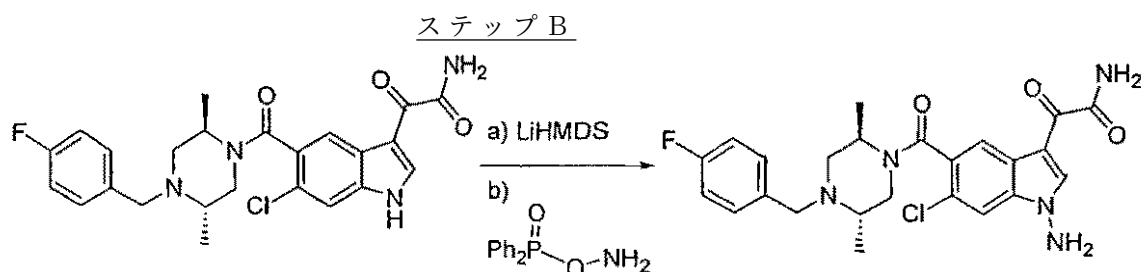
ステップ A



【0318】

ピロリジンの代わりにジオキサン中のアンモニアを用いたことを除いて、実施例3ステップGと同様に、(6-クロロ-1H-インドール-5-イル)-[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-イル]-メタノンから調製した。M+H⁺ (471)。

【0319】



20

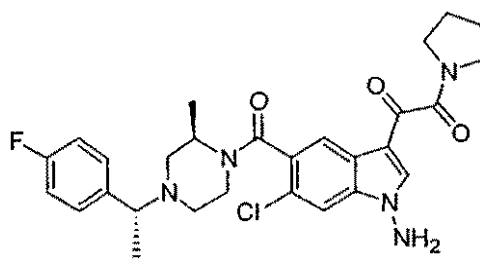
【0320】

実施例3ステップH(方法1)と同様に、2-{6-クロロ-5-[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-3-イル}-2-オキソアセトアミドを用いて実行した。M+H⁺ (486)。

【実施例33】

【0321】

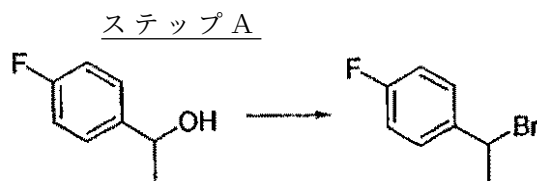
1-(1-アミノ-6-クロロ-5-{4-[1-(4-フルオロフェニル)-エチル-2R-メチル-ピペラジン-1-カルボニル]-1H-インドール-3-イル}-2-ピロリジン-1-イル-エタン-1,2-ジオン



+ R, S ジアステレオマー

30

【0322】



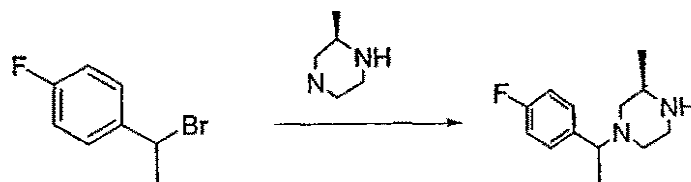
40

【0323】

4-フルオロ-α-メチルベンジルアルコール(7g、50mmol)を、HBrの48%水溶液50mLに0℃で加えた。この溶液を室温で3時間攪拌した後、ヘキサンで抽出した。乾燥・濃縮後、10gの無色の油が得られた。M+H⁺ (203)。

【0324】

ステップ B

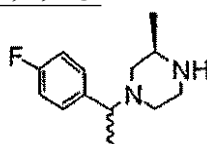


【0325】

100 mL の DMF 中の 1-(4-フルオロフェニル)-臭化エチルに、ピペラジンを加えた。次いで、この混合物を室温で終夜撹拌した。溶液を蒸発した後、残渣を少量のシリカゲルで濾過し、酢酸エチル及びメタノールで洗浄した。フラッシュクロマトグラフィ、
CHCl₃ / MeOH / Et₃N = 90 / 8 / 2 (AcOEt / MeOH = 90 / 10) を用いて精製を行った。6.2 g (90%) の純粋な化合物 (2つのジアステレオマーの非分離混合物) が得られた。M + H⁺ (223)。

10

【0326】

ステップ C

ジアステレオマーの分離

20

【0327】

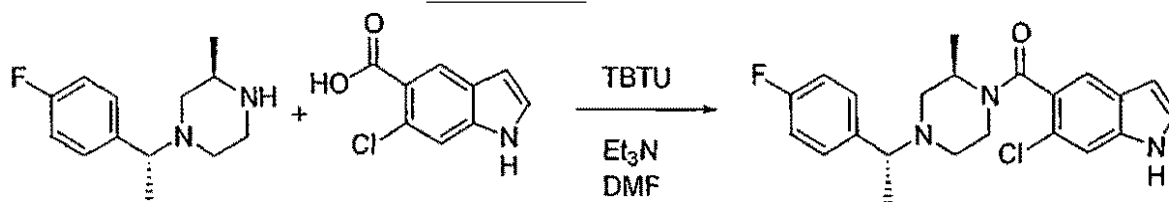
メタノール (2.5 mL) 中の 2つのジアステレオマー (1 g、4.5 mmol) の混合物に、L-酒石酸 (1.4 g、9 mmol) のメタノール (2.5 mL) 溶液を添加した。生じた混合物を 0 °C で 30 時間置くことにより晶出を行った。析出物を濾過した後、15% NaOH を母液に加えた。遊離塩基を酢酸エチルで抽出した。濃縮により生じた無色の油を、所望の純度 (プロトン NMR で決定した) を得られるまで、ヘキサン中で 2 回ないし 3 回再結晶した。M + H⁺ (223)。

【0328】

他方のジアステレオマーは、D-酒石酸を使用する以外は同じ手順によって得ることができる。

30

【0329】

ステップ D

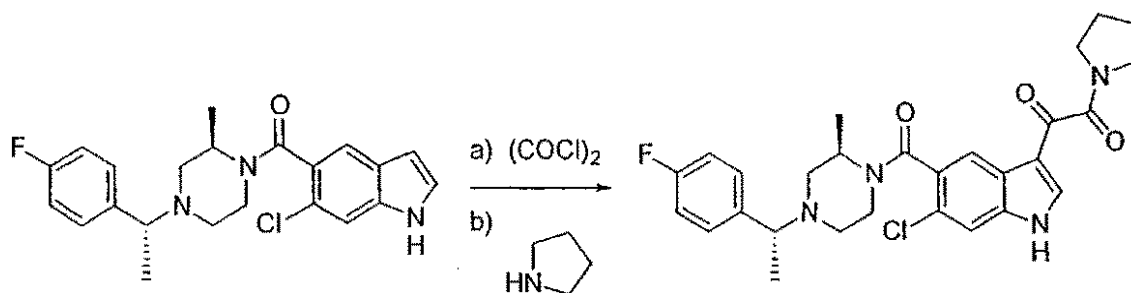
【0330】

実施例 3 ステップ F と同様に 6-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸及び 1-[1-(4-フルオロフェニル)-エチル]-3R-メチル-ピペラジンから調製した。M + H⁺ (400)。

40

【0331】

ステップ E

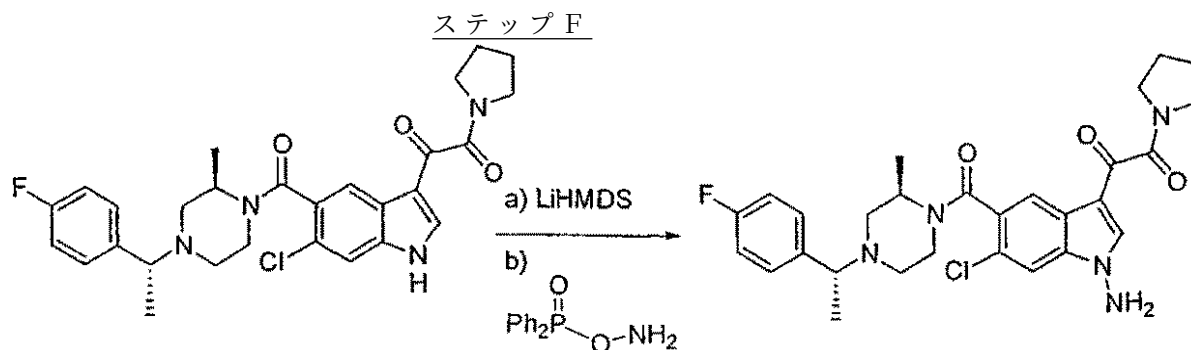


【0332】

実施例3ステップGと同様に(6-クロロ-1H-インドール-5-イル)-{4-[1-(4-フルオロフェニル)-エチル]-2R-メチル-ピペラジン-1-イル}-メタノンから調製した。 $M+H^+$ (526)。

10

【0333】



20

【0334】

実施例4ステップCと同様に1-(6-クロロ-5-{4-[1-(4-フルオロフェニル)-エチル]-2-メチル-ピペラジン-1-カルボニル}-1H-インドール-3-イル)-2-ピロリジン-1-イル-エタン-1,2-ジオンから調製した。 $M+H^+$ (541)。

【0335】

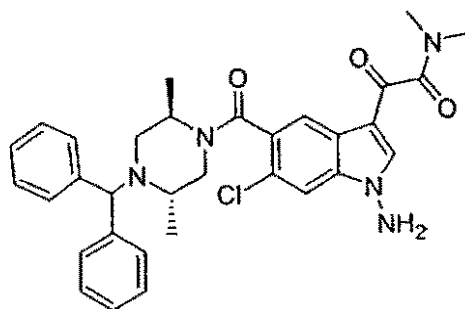
他方のジアステレオマーは、D-酒石酸による晶出によって得られるピペラジンを用い、かつ上記ステップD~Fを使用することにより調製される。ラセミ体は、(2つの)ピペラジンジアステレオマーの50:50混合物を用いることにより得ることができる。

30

【実施例34】

【0336】

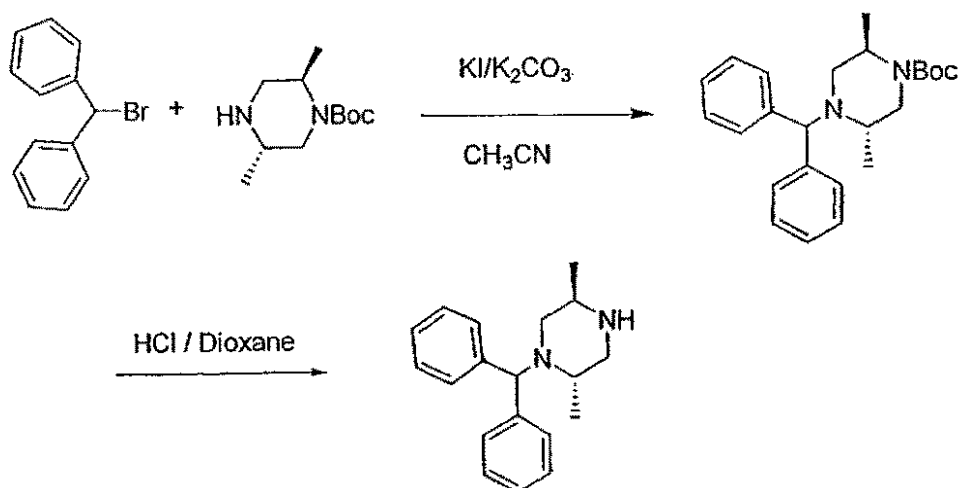
2-[1-アミノ-5-(4-ベンズヒドリル-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-クロロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミド



40

【0337】

ステップ A



10

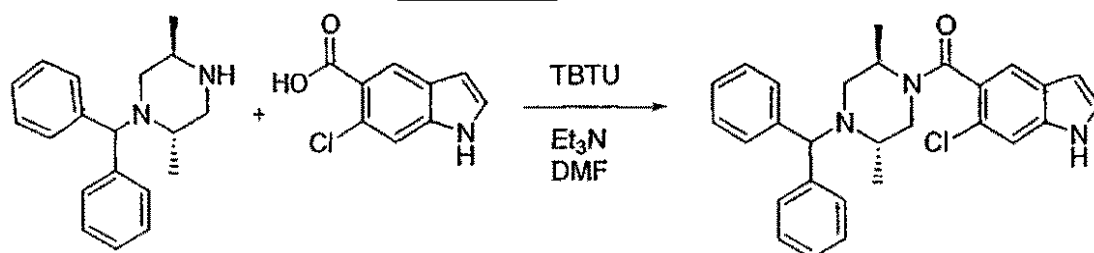
【0338】

2 R, 5 S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを、アセトニトリル (600 mL) 及びヨウ化カリウム (45.2 g、272 mmol)、炭酸カリウム (37.7 g、272 mmol) 及び α-ブロモジフェニルメタン (73.9 g、299 mmol) に溶解した。この混合物を室温で終夜攪拌し、溶媒を除去した。残渣を EtOAc に取り込み、5% 炭酸カリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。この物質をジオキサン中の 4 M HCl に溶解し、1 時間攪拌した。溶媒を除去した後、残渣を EtOAc に溶解し、10% NaOH、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮することにより、粗製 1-ベンズヒドリル-2 S, 5 R-ジメチル-ピペラジンが得られ、これを更にフラッシュクロマトグラフィ (EtOAc/ヘキサン) で精製したところ、37 g の純粋 1-ベンズヒドリル-2 S, 5 R-ジメチル-ピペラジンが得られた。M + H⁺ (281)。

20

【0339】

ステップ B



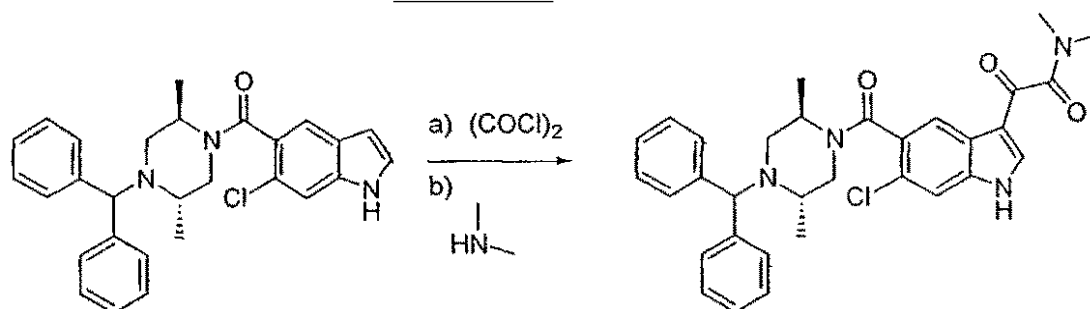
30

【0340】

実施例 3 ステップ F と同様に 1-ベンズヒドリル-2 S, 5 R-ジメチル-ピペラジンと 6-クロロインドール-5-カルボン酸を用いて調製した (収率 86%)。M + H⁺ (458)。

【0341】

ステップ C



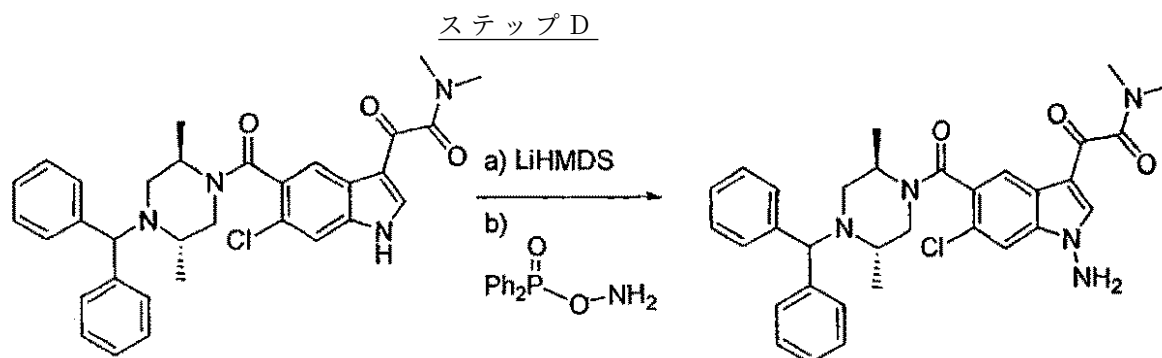
40

【0342】

50

実施例 3 ステップ G と同様に (4-ベンズヒドリル-2 R, 5 S-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-(6-クロロ-1 H-インドール-5-イル)-メタノンとジメチルアミンを用いて実行した (収率 89%)。M+H⁺ (558)。

【0343】



10

【0344】

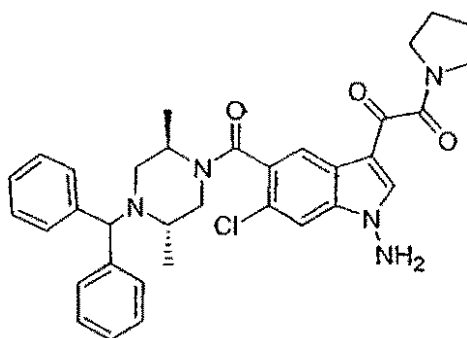
実施例 3 ステップ H (方法 1) と同様に 2-[5-(4-ベンズヒドリル-2 R, 5 S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-クロロ-1 H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミドを用いて実行した (収率 49%)。M+H⁺ (573)。

【実施例 35】

20

【0345】

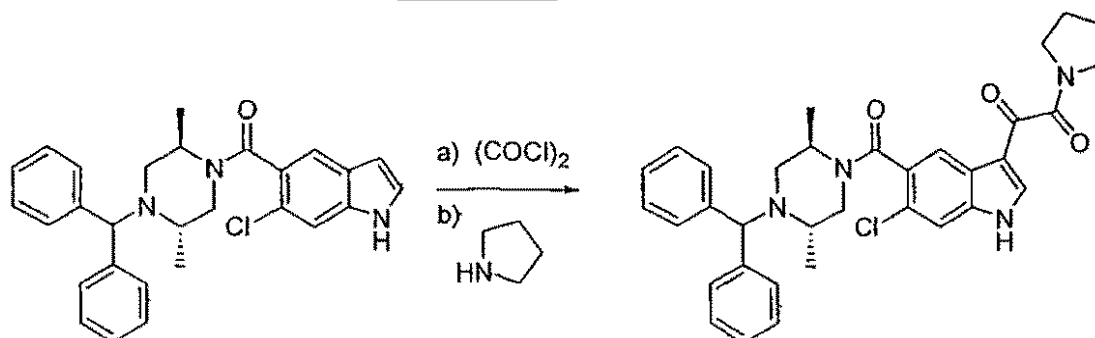
1-[1-アミノ-5-(4-ベンズヒドリル-2 R, 5 S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-クロロ-1 H-インドール-3-イル]-2-ピロリジン-1-イル-エタン-1,2-ジオン



30

【0346】

ステップ A



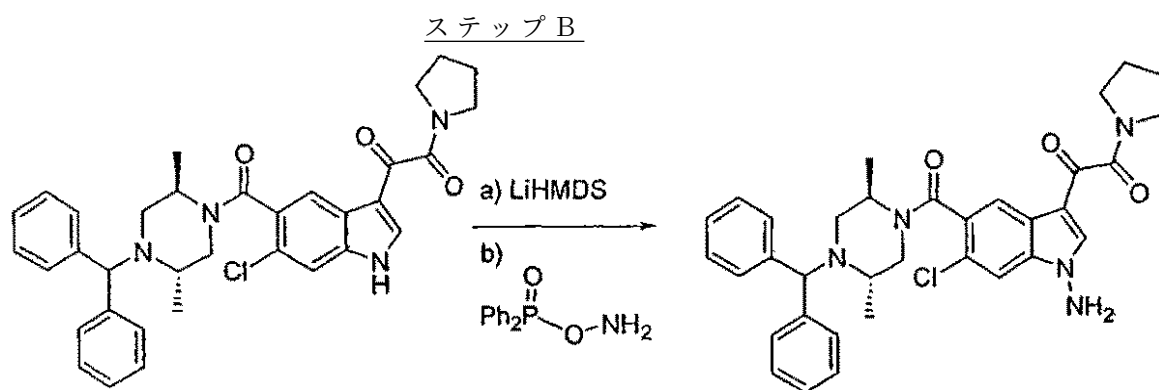
40

【0347】

実施例 3 ステップ G と同様に (4-ベンズヒドリル-2 R, 5 S-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-(6-クロロ-1 H-インドール-5-イル)-メタノンを用いて実行した (収率 91%)。M+H⁺ (583)。

【0348】

50



10

【0349】

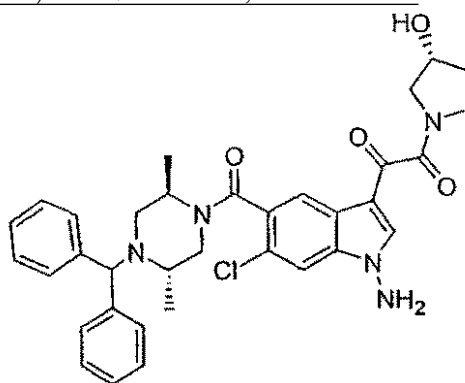
実施例3ステップH（方法1）と同様に1-[5-(4-ベンズヒドリル-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-クロロ-1H-インドール-3-イル]-2-ピロリジン-1-イル-エタン-1,2-ジオンを用いて実行した（収率67%）。 $\text{M} + \text{H}^+$ （599）。

【実施例36】

【0350】

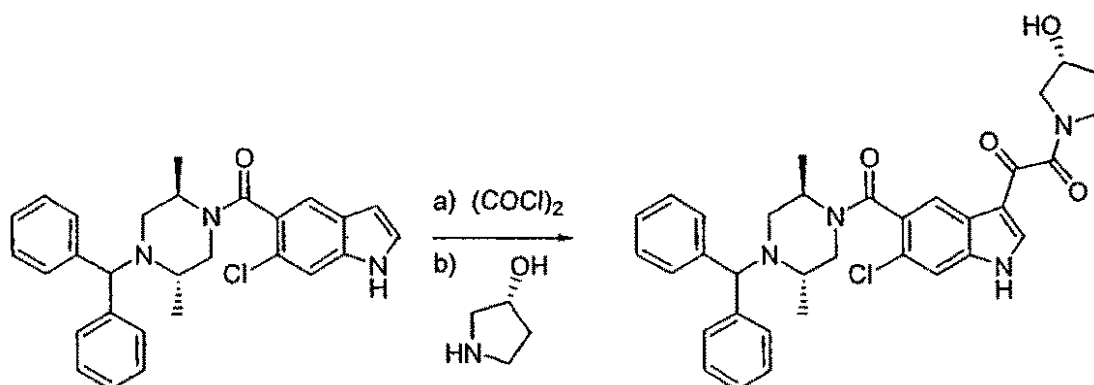
1-[1-アミノ-5-(4-ベンズヒドリル-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-クロロ-1H-インドール-3-イル]-2-(R-(+)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-エタン-1,2-ジオン

20



30

【0351】

ステップ A

40

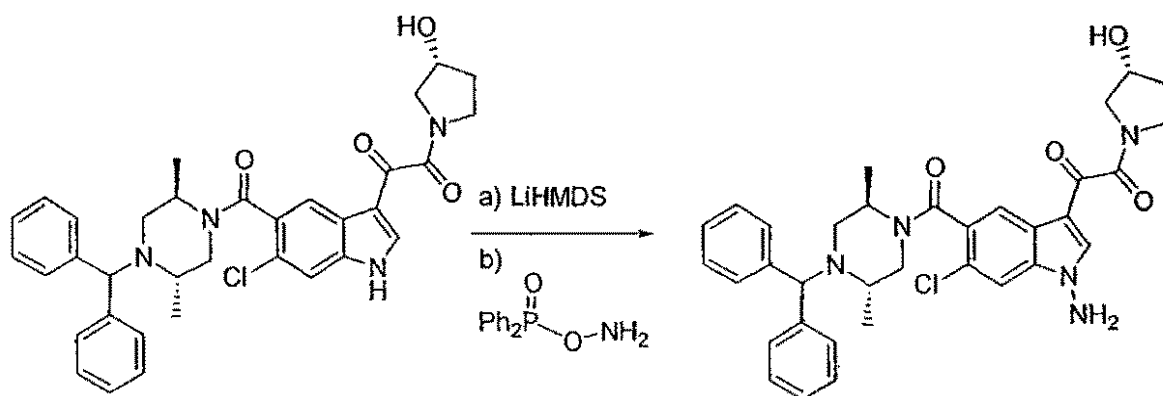
【0352】

実施例3ステップGと同様に(4-ベンズヒドリル-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-(6-クロロ-1H-インドール-5-イル)-メタノンを用いて実行した（収率63%）。 $\text{M} + \text{H}^+$ （599）。

【0353】

ステップ B

50



10

【0354】

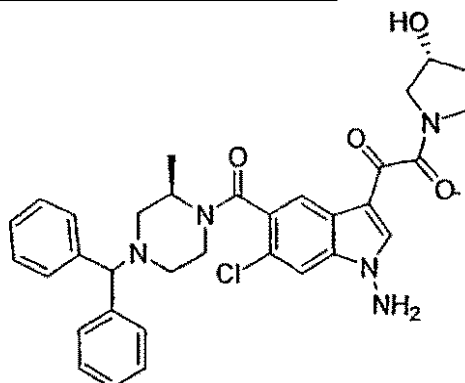
実施例3ステップH（方法1）と同様に1-[5-(4-ベンズヒドリル-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-クロロ-1H-インドール-3-イル]-2-(R-(+)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-エタン-1,2-ジオンを用いて実行した（収率63%）。 $M+H^+$ （614）。

【実施例37】

【0355】

1-[1-アミノ-5-(4-ベンズヒドリル-2R-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-クロロ-1H-インドール-3-イル]-2-(R-(+)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-エタン-1,2-ジオン

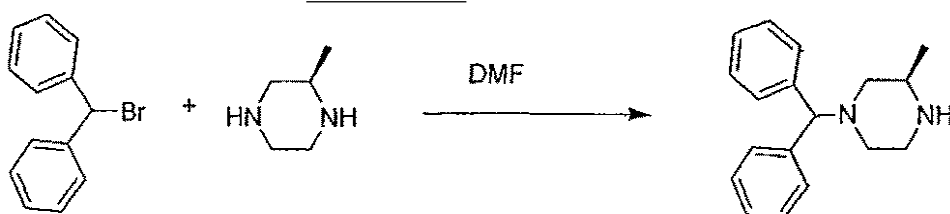
20



30

【0356】

ステップA



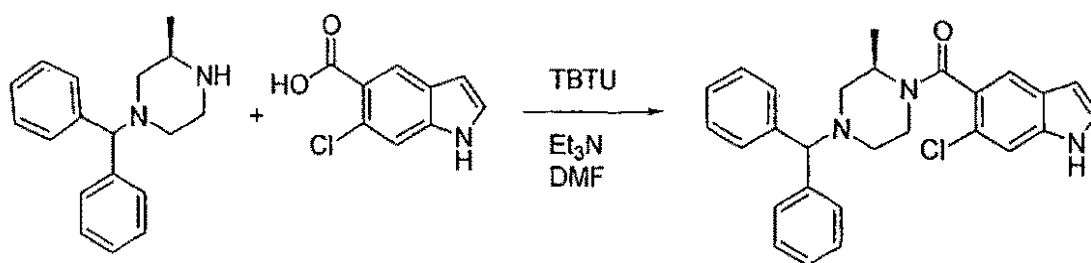
40

【0357】

α -ブロモジフェニルメタン（1.23g、4.99mmol）を、[R]-2-メチルピペラジン（500mg、4.99mmol）のDMF（20mL）溶液に加え、終夜攪拌した。EtOAc及び15%NaOHを加え、（2つの）層を分離した。EtOAc層は、15%NaOH、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をラジアルクロマトグラフィ（EtOAc／ヘキサン）で精製したところ、565mgの1-ベンズヒドリル-5R-メチル-ピペラジンが得られた。 $M+H^+$ （267）。

【0358】

ステップB

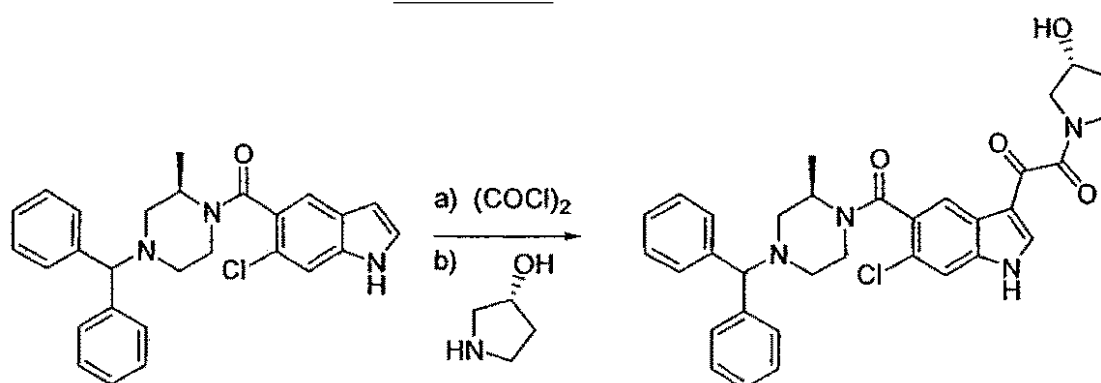


【0359】

実施例3ステップFと同様に1-ベンズヒドリル-5R-メチル-ピペラジンと6-クロロインドール-5-カルボン酸を用いて調製した(収率95%)。M+H⁺(444)。

【0360】

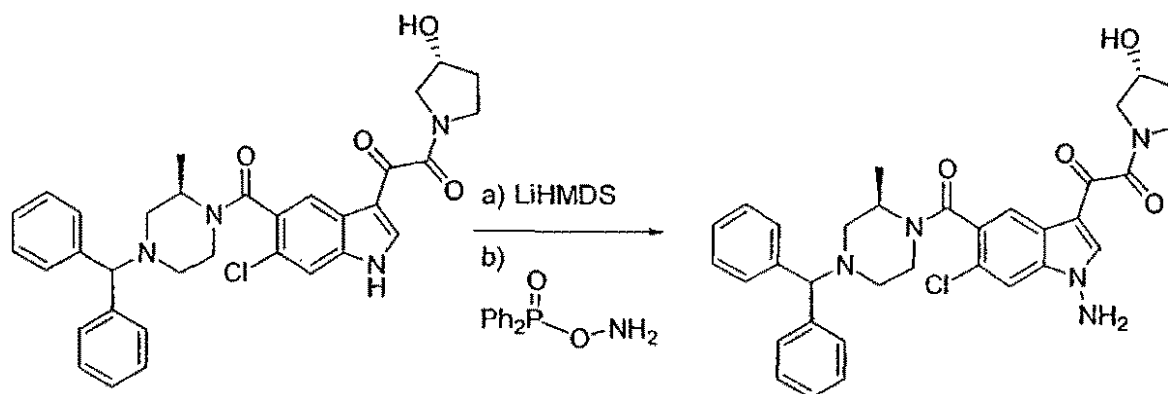
ステップC



【0361】

実施例3ステップGと同様に(4-ベンズヒドリル-2R-メチル-ピペラジン-1-イル)-(6-クロロ-1H-インドール-5-イル)-メタノンを用いて実行した(収率93%)。M+H⁺(585)。

【0362】



【0363】

実施例3ステップH(方法1)と同様に1-[5-(4-ベンズヒドリル-2R-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-クロロ-1H-インドール-3-イル]-2-(R-(+)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-エタン-1,2-ジオンを用いて実行した(収率73%)。M+H⁺(600)。

【実施例38】

【0364】

1-[1-アミノ-5-(4-ベンズヒドリル-2R-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-クロロ-1H-インドール-3-イル]-2-ピロリジン-1-イル-エタン

10

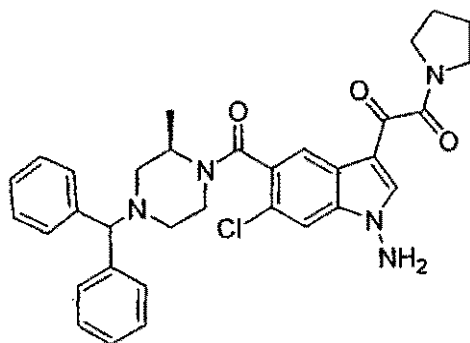
20

30

40

50

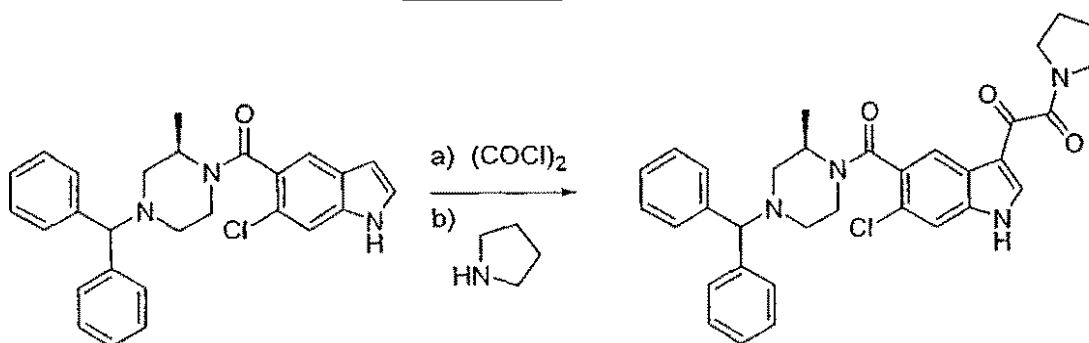
— 1,2 — ジオン



10

【0365】

ステップ A



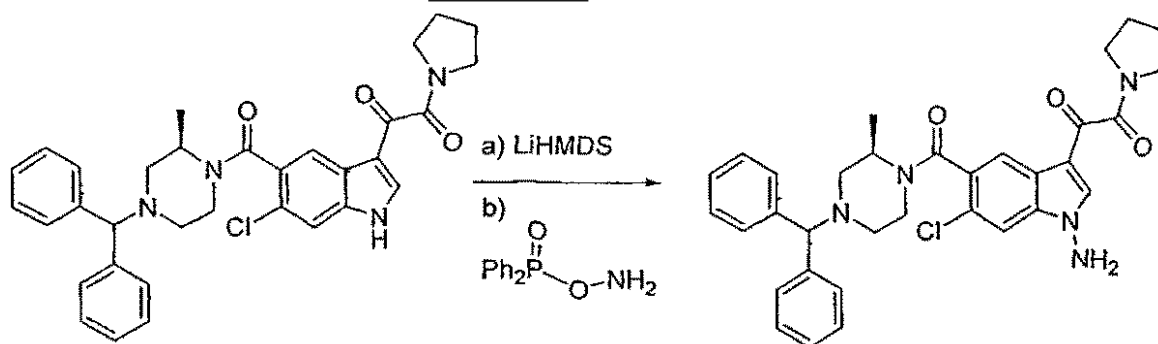
20

【0366】

実施例 3 ステップ G と同様に (4-ベンズヒドリル-2 R-メチル-ピペラジン-1-イル)-(6-クロロ-1 H-インドール-5-イル)-メタノンを用いて実行した (収率 96%)。M+H⁺ (569)。

【0367】

ステップ B



30

【0368】

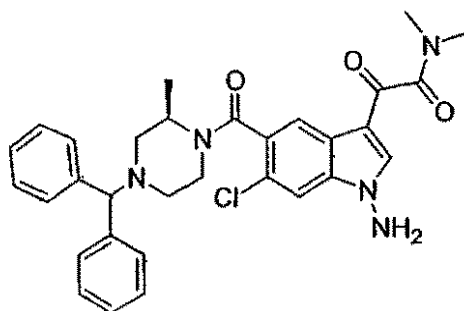
実施例 3 ステップ H (方法 1) と同様に 1-[5-(4-ベンズヒドリル-2 R-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-クロロ-1 H-インドール-3-イル]-2-ピロリジン-1-イル-エタン-1,2-ジオンを用いて実行した (収率 60%)。M+H⁺ (584)。

40

【実施例 39】

【0369】

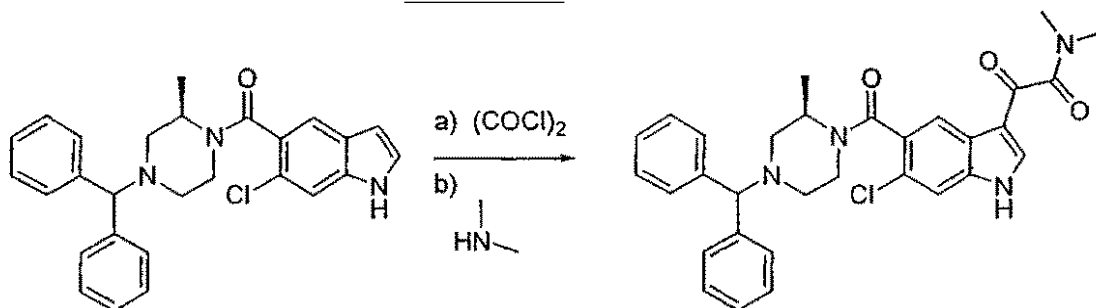
2-[1-アミノ-5-(4-ベンズヒドリル-2 R-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-クロロ-1 H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミド



【0370】

10

ステップ A



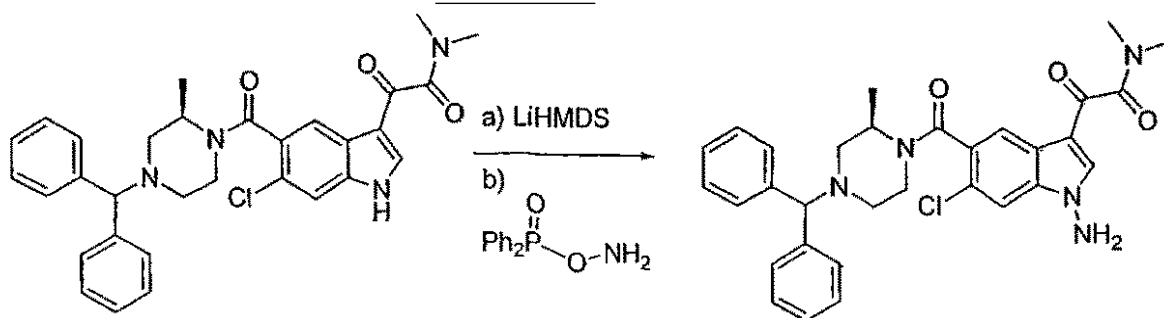
20

【0371】

実施例 3 ステップ G と同様に (4-ベンズヒドリル-2 R-メチル-ピペラジン-1-イル)-(6-クロロ-1 H-インドール-5-イル)-メタノンとジメチルアミンとを用いて実行した (収率 69%)。M+H⁺ (543)。

【0372】

ステップ B



30

【0373】

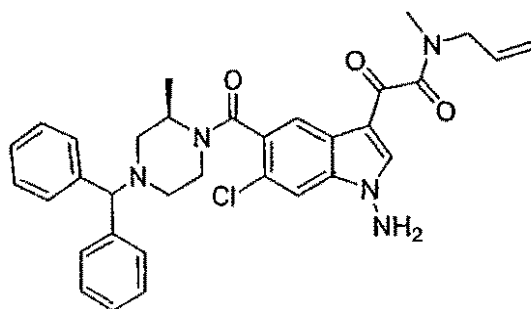
実施例 3 ステップ H (方法 1) と同様に 2-[5-(4-ベンズヒドリル-2 R-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-クロロ-1 H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミドを用いて実行した (収率 46%)。M+H⁺ (558)。

40

【実施例 40】

【0374】

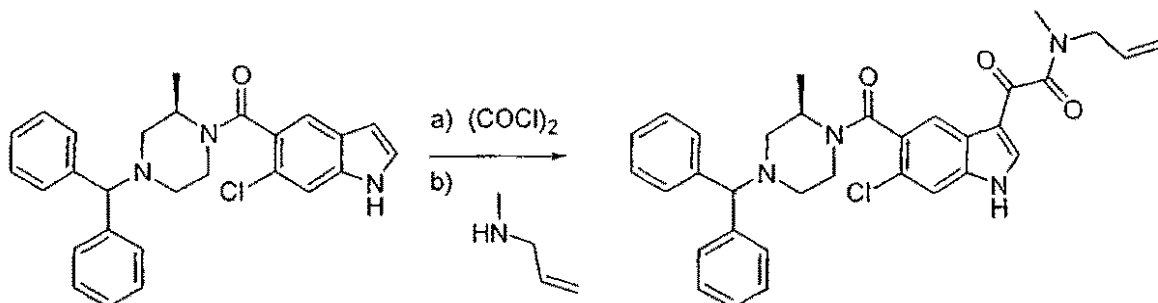
N-アリル-2-[1-アミノ-5-(4-ベンズヒドリル-2 R-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-クロロ-1 H-インドール-3-イル]-N-メチル-2-オキソアセトアミド



【0375】

ステップ A

10



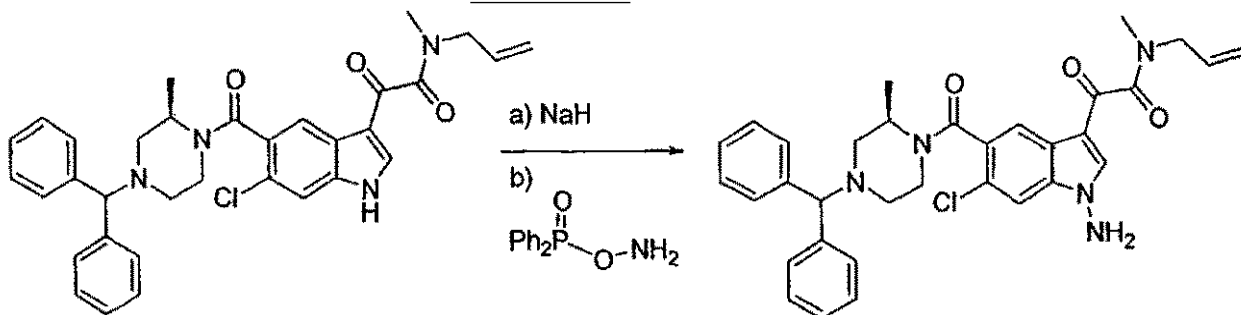
【0376】

20

実施例 3 ステップ G と同様に (4-ベンズヒドリル-2 R-メチル-ピペラジン-1-イル)-(6-クロロ-1 H-インドール-5-イル)-メタノンと N-メチルアシルアミンとを用いて実行した (収率 86%)。M+H⁺ (568)。

【0377】

ステップ B



30

【0378】

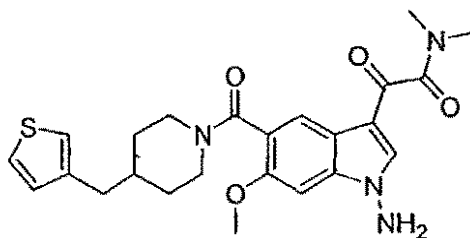
実施例 3 ステップ H (方法 1) と同様に N-アシル-2-[5-(4-ベンズヒドリル-2-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-クロロ-1 H-インドール-3-イル]-N-メチル-2-オキソアセトアミドを用いて実行した (収率 49%)。M+H⁺ (584)。

【実施例 41】

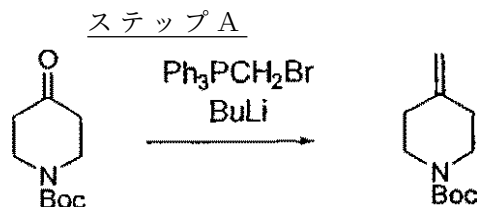
40

【0379】

2-[1-アミノ-6-メトキシ-5-(4-チオフエン-3-イルメチル-ピペリジン-1-カルボニル)-1 H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミド



【0380】



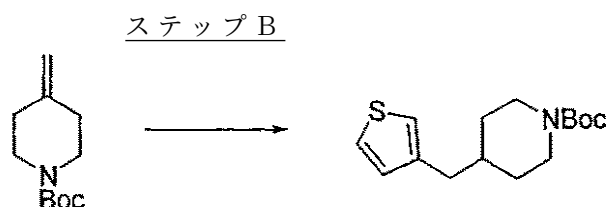
10

【0381】

ブチルリチウム（18.8 mL、47 mmol）を、無水エーテル（100 mL）中のメチルトリフェニルホスホニウムブロマイド（16.8 g、60 mmol）の懸濁液に、室温で滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物に、エーテル（30 mL）中のBoc-ピペリドン（8 g、50 mmol）を滴下した。滴下中、白色の懸濁が生成した。反応混合物を引き続き2時間攪拌した後、固体を濾過除去した。濾液を水、ブラインで洗浄し、乾燥・濃縮した。EtOAc：ヘキサン（1：9）で溶出を行うシリカゲルでのクロマトグラフィによって残渣を精製したところ、7.2 g（72%）の目的生成物が得られた。 $M+H^+$ （198）。

20

【0382】



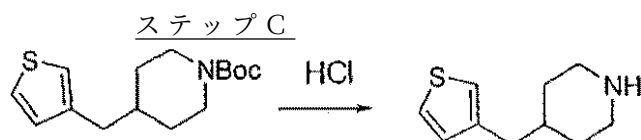
30

【0383】

9-BBN（10 mL、5.1 mmol、THFで0.5 M）を、4-メチレン-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（1 g、5.1 mmol）の無水THF（5 mL）溶液に加えた。反応混合物を1時間環流した。次いで、水（1 mL）及びDMF（10 mL）中の2-チオフエン-ブロマイド（759 mg、4.66 mmol）、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（II）ジクロリド、ジクロロメタン（125 mg、0.15 mmol）及び炭酸カリウム（952 mg）の混合物を加えた。反応混合物を60℃で3時間加熱した。この反応混合物を水で処理し、EtOAcで抽出した。化合した有機層を水及びブラインで洗浄し、乾燥・濃縮した。EtOAc：ヘキサン（1：9）で溶出を行うシリカゲルでのクロマトグラフィによって残渣を精製したところ、600 mg（42%）の目的生成物が得られた。 $M+H^+$ （281）。

40

【0384】



【0385】

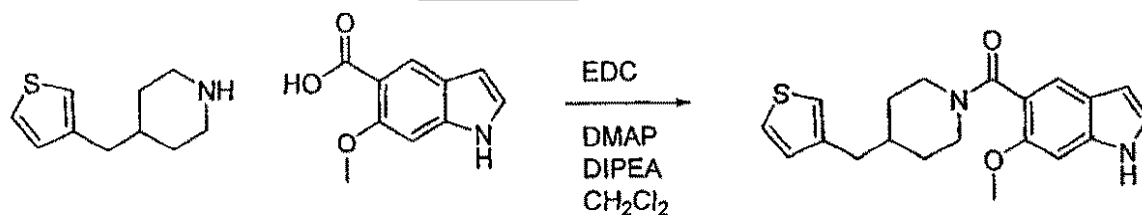
HCl（5 mL、ジオキサンで4 M）を、4-チオフエン-3-イルメチル-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（600 mg、2.13 mmol）の溶液に加えた。反応混合物を終夜攪拌した。白沈を濾過し、エーテルで洗浄した。生成物をE

50

t O A c に溶解し、 Na_2CO_3 溶液で洗浄し、乾燥・濃縮した。収率 67% で得られた生成物 (260 mg) は、更に精製を行うことなく、次の反応に用いた。 $\text{M} + \text{H}^+$ (182)。

【0386】

ステップ D

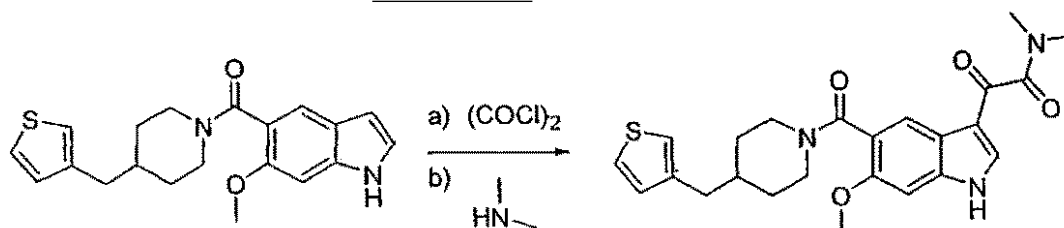


【0387】

実施例 2 ステップ A と同様に 6-メトキシインドール-5-カルボン酸及び 4-チオフエン-3-イルメチル-ピペリジンから調製した。 $\text{M} + \text{H}^+$ (355)。

【0388】

ステップ E

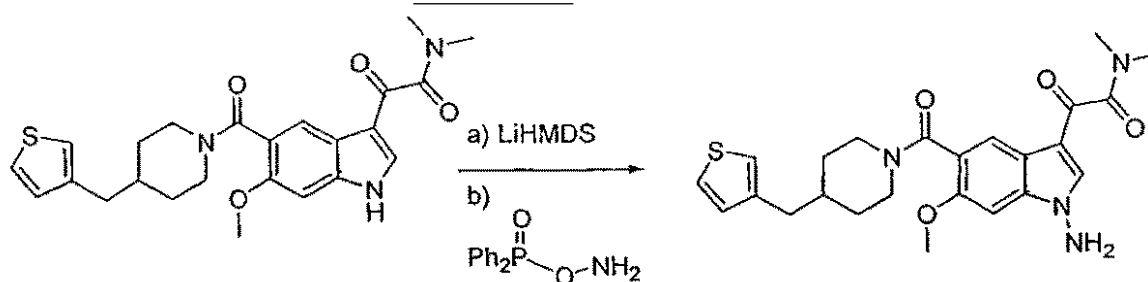


【0389】

実施例 2 ステップ B と同様に (6-メトキシ-1H-インドール-5-イル)-(4-チオフエン-3-イルメチル-ピペリジン-1-イル)-メタノンから調製した。 $\text{M} + \text{H}^+$ (454)。

【0390】

ステップ F



【0391】

実施例 2 ステップ C と同様に 2-[6-メトキシ-5-(4-チオフエン-3-イルメチル-ピペリジン-1-カルボニル)-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミドから調製した。 $\text{M} + \text{H}^+$ (469)。

【実施例 42】

【0392】

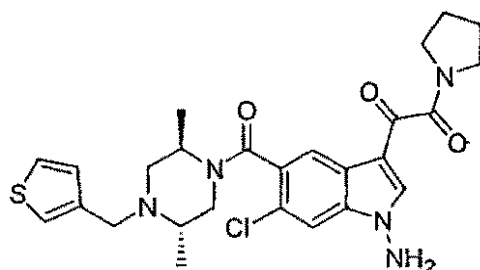
1-[1-アミノ-6-クロロ-5-(2R,5S-ジメチル-4-チオフエン-3-イルメチル-ピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-3-イル]-2-ピロリジン-1-イル-エタン-1,2-ジオン

10

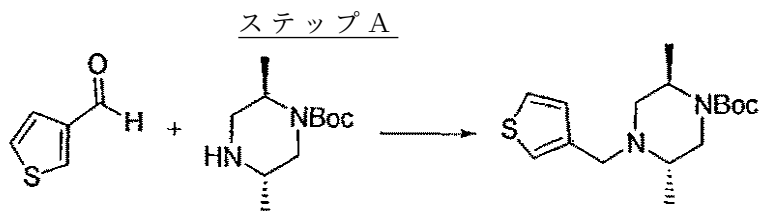
20

30

40



【0393】



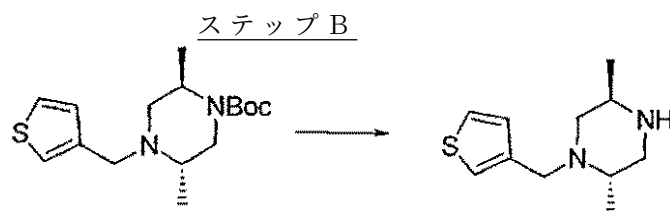
10

【0394】

3-チオフエンカルボキシアルデヒド (1.2 mL、12 mmol) と、2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.0 g、10 mmol) と $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (6 mL、14.8 mmol) とを混合し、室温で終夜撹拌した。次いで、反応混合物を 0°C に冷却し、これに、予め冷却していた NaCNBH_3 (1.76 g、28 mmol) の MeOH (12 mL) 溶液を添加した。反応混合物を室温に加温し、2時間撹拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、水 60 mL 及び濃 NH_4OH 20 mL で急冷 (反応停止) した。次いで、混合物を1時間撹拌した。この溶液をセライトを通して濾過し、メタノールで洗浄した。メタノールを減圧下で除去した。生じた生成物を EtOAc に溶解し、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、酢酸エチル：ヘキサン (2:1) で溶出を行うシリカゲルでのクロマトグラフィによって精製した。生成物は、収率 97% で得られた (2.8 g、9.03 mmol)。 $\text{M}+\text{H}^+$ (311)。

20

【0395】



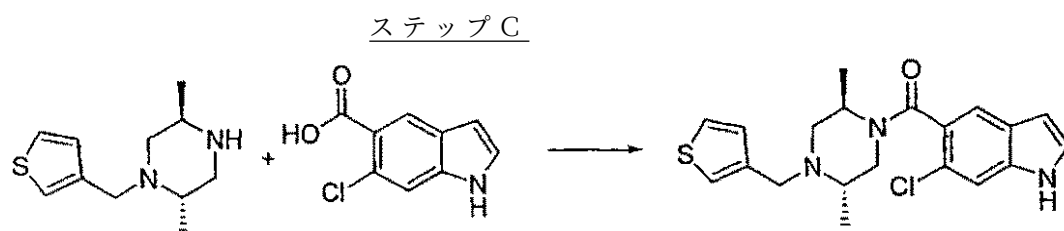
30

【0396】

2R,5S-ジメチル-4-チオフエン-3-イルメチル-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.84 g、6 mmol) をジオキサン (20 mL) 中の 4.0 M HCl に溶解し、1時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、15% KOH で希釈し、 EtOAc で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、真空で濃縮したところ、目的生成物が収率 87% (1.10 g、5.24 mmol) で得られた。 $\text{M}+\text{H}^+$ (211)。

40

【0397】



【0398】

窒素雰囲気下における無水 DMF (20 mL) 中の 6-クロロインドール-5-カルボ

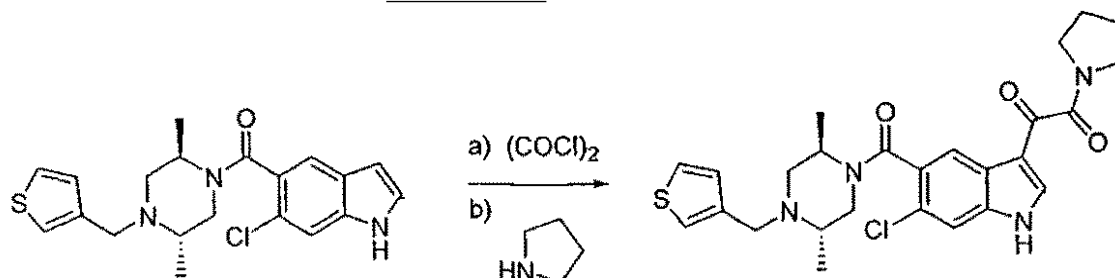
50

ン酸 (1 g、5.12 mmol) の懸濁液に、3-チオフエンピペラジン (1.40 g、6.66 mmol) 及び TBTU (2 g、6.14 mmol) を加えた。混合物を室温で 10 分間攪拌した後、トリエチルアミンを加えた (2.30 mL、15.36 mmol)。反応混合物を室温で 6 時間攪拌した後、この反応混合物に対し、水 (40 mL) による希釈、酢酸エチルによる抽出 (2 × 40 mL)、乾燥 (Na₂SO₄)、重力濾過、蒸発を行った。得られた固体を、EtOAc:ヘキサン (1:1) で溶出を行うシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製したところ、1.8 g (収率 89%) の目的生成物が白色の固体として得られた。M+H⁺ (388)。

【0399】

ステップ D

10



【0400】

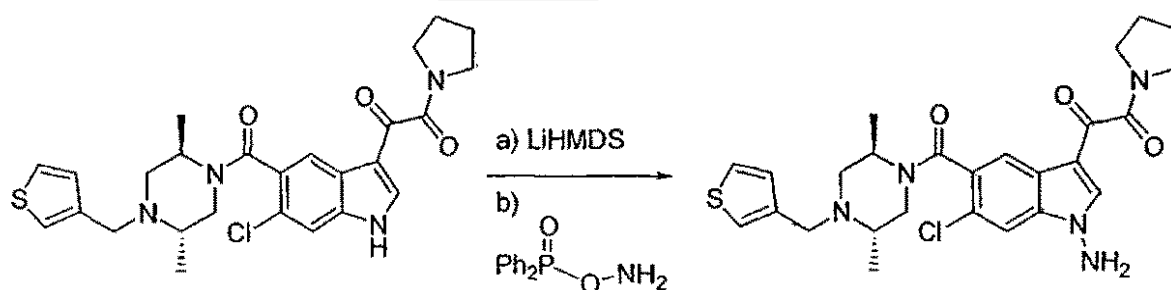
無水 DCM (15 mL) 中の (6-クロロ-1H-インドール-5-イル)-(2R,5S-ジメチル-4-チオフエン-3-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン (600 mg、1.55 mmol) の懸濁液に、塩化オキサリル (1.63 mL、3.85 mmol、DCM で 2 M) 0 °C で滴下した。反応混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した後、更に室温で 1 時間攪拌した。溶媒と過剰の塩化オキサリルを減圧下で除去した。生じた黄色の固体を減圧乾燥し、無水 DCM に溶解した後、氷浴で冷却した。ピロリジン (33 mg、4.65 mmol) を添加した。30 分後、反応混合物を水で処理し、DCM で抽出した。有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥・濃縮した。DCM 中の 2% MeOH で溶出を行うシリカゲルでのクロマトグラフィによって残渣を精製したところ、650 mg (82%) の目的生成物が白色の固体として得られた。M+H⁺ (513)。

20

【0401】

30

ステップ E



【0402】

40

1-[6-クロロ-5-(2R,5S-ジメチル-4-チオフエン-3-イルメチル-ピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-3-イル]-2-ピロリジン-1-イル-エタン-1,2-ジオン (200 mg、0.40 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (1.0 mL、0.710 mmol、TMF で 1.0 M) を 0 °C で添加した。20 分後、反応混合物に、o-(ジフェニルホスフィニル)ヒドロキシルアミン (470 mg、2.0 mmol) を添加した。1 時間後、反応混合物を室温に加温し、3 時間攪拌した。次いで、反応混合物を水 (10 mL) で急冷 (反応停止) し、EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。生じた生成物を、調製用 HPLC (アセトニトリル 5% 及び水 95%、0.1% TFA バッファ) で精製した。95 mg (45%) の生成固体の遊離塩基が得られた。M+H

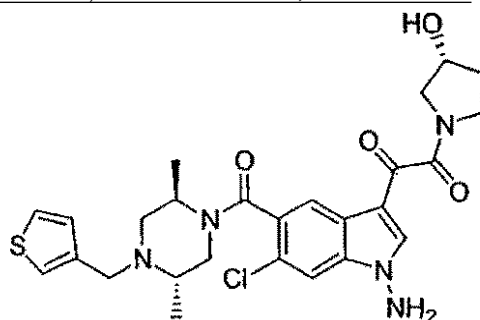
50

⁺ (528)。

【実施例 43】

【0403】

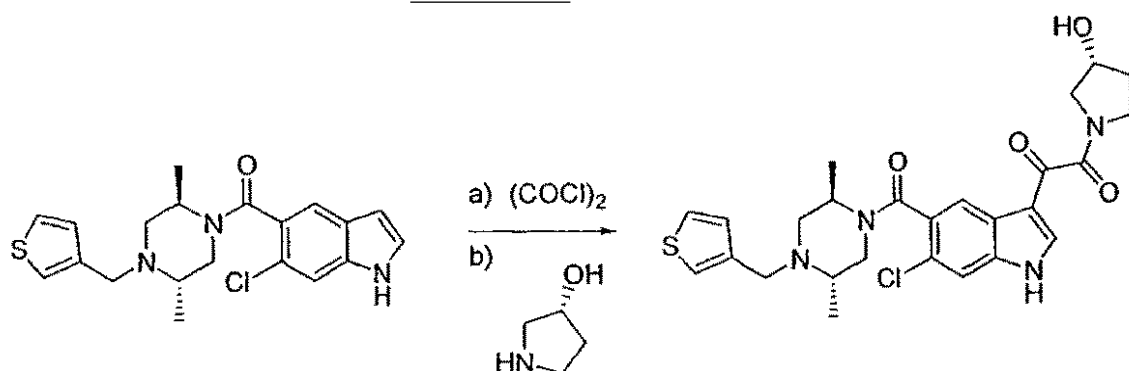
1-[1-アミノ-6-クロロ-5-(2S,5R-ジメチル-4-チオフエン-3-イルメチル-ピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-3-イル]-2-(3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-エタン-1,2-ジオン



10

【0404】

ステップ A



20

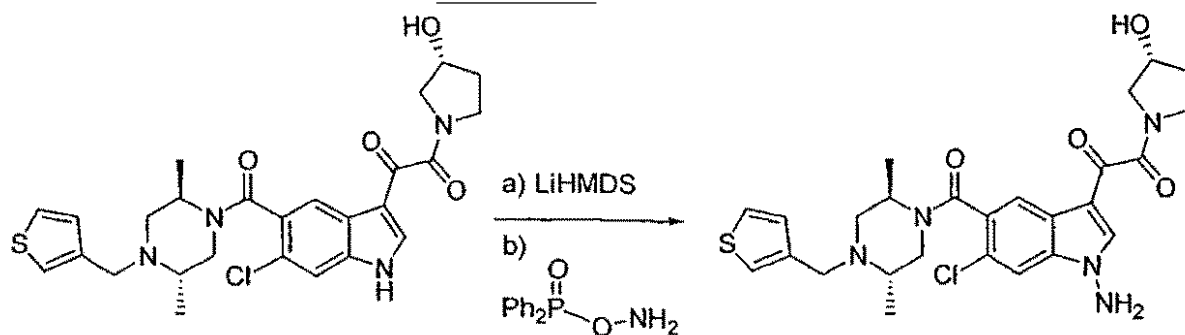
【0405】

実施例 3 ステップ G と同様に (6-クロロ-1H-インドール-5-イル)-(2R,5S-ジメチル-4-チオフエン-3-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノンを用いて実行した (収率 64%)。M+H⁺ (529)。

30

【0406】

ステップ B



40

【0407】

実施例 3 ステップ H (方法 1) と同様に 1-[6-クロロ-5-(2R,5S-ジメチル-4-チオフエン-3-イルメチル-ピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-3-イル]-2-(3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-エタン-1,2-ジオンを用いて実行した (収率 51%)。M+H⁺ (544)。

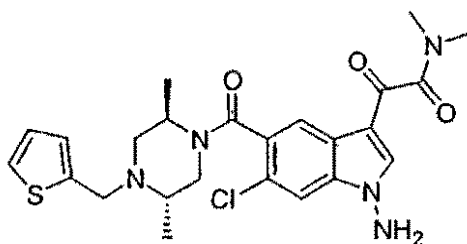
【実施例 44】

【0408】

2-[1-アミノ-6-クロロ-5-(2R,5S-ジメチル-4-チオフエン-2-イル

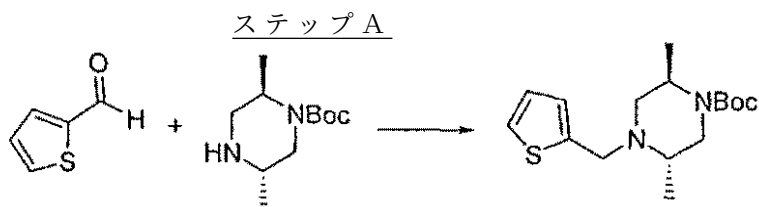
50

ルメチル-ピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミド



【0409】

10

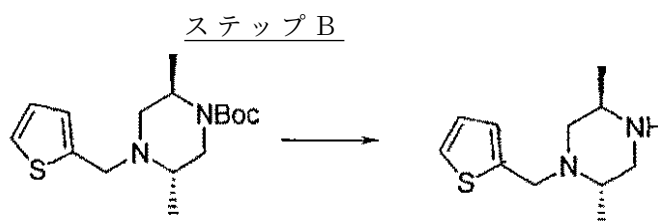


【0410】

実施例 4 2 ステップ A と同様に実行した。収率 48%。M+H⁺ (311)。

【0411】

20

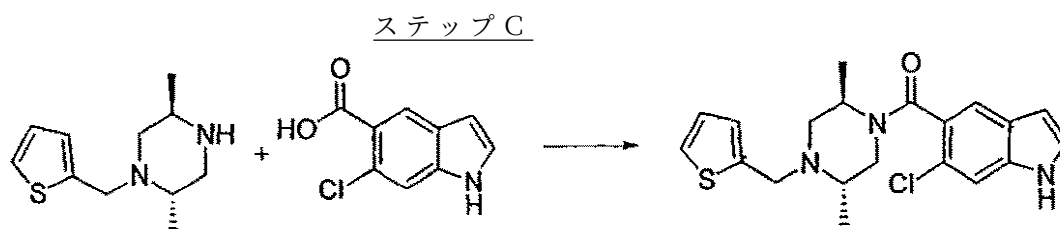


【0412】

実施例 4 2 ステップ B と同様に 2R,5S-ジメチル-4-チオフエン-2-イルメチル-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを用いて実行した (収率 89%)。M+H⁺ (211)。

30

【0413】



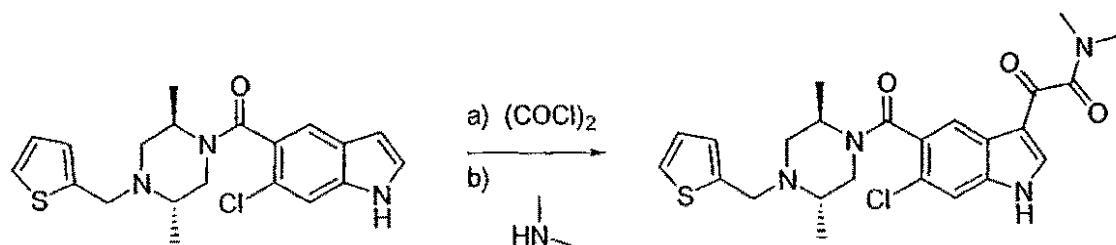
【0414】

実施例 4 2 ステップ C と同様に 2S,5R-ジメチル-1-チオフエン-2-イルメチル-ピペラジン及び 6-クロロインドール-5-カルボン酸を用いて実行した (収率 74%)。M+H⁺ (487)。

40

【0415】

ステップ D

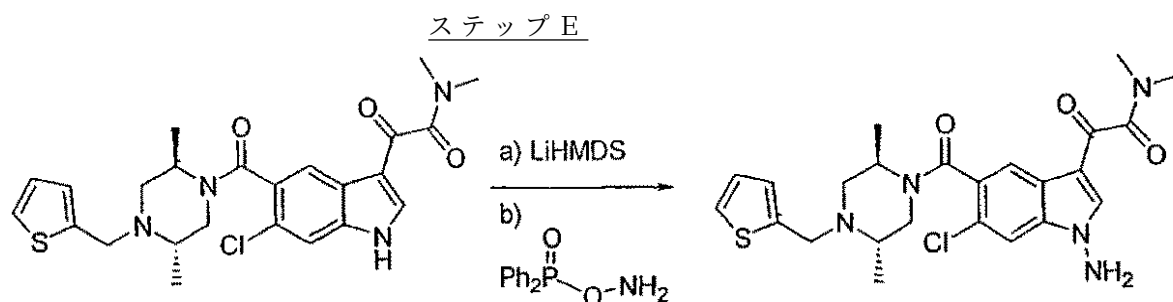


【0416】

実施例3ステップGと同様に(6-クロロ-1H-インドール-5-イル)-(2R,5S-ジメチル-4-チオフエン-2-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン及びジメチルアミンを用いて実行した(収率74%)。M+H⁺(487)。

10

【0417】



20

【0418】

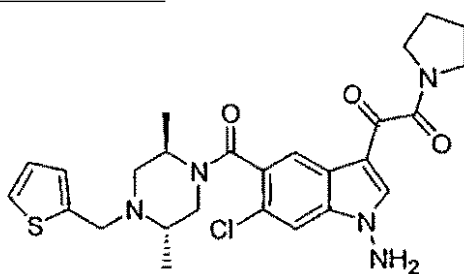
実施例3ステップH(方法1)と同様に2-[6-クロロ-5-(2R,5S-ジメチル-4-チオフエン-2-イルメチル-ピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミドを用いて実行した(収率48%)。M+H⁺(502)。

【実施例45】

【0419】

1-[1-アミノ-6-クロロ-5-(2R,5S-ジメチル-4-チオフエン-2-イルメチル-ピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-3-イル]-2-ピロリジン-1-イル-エタン-1,2-ジオン

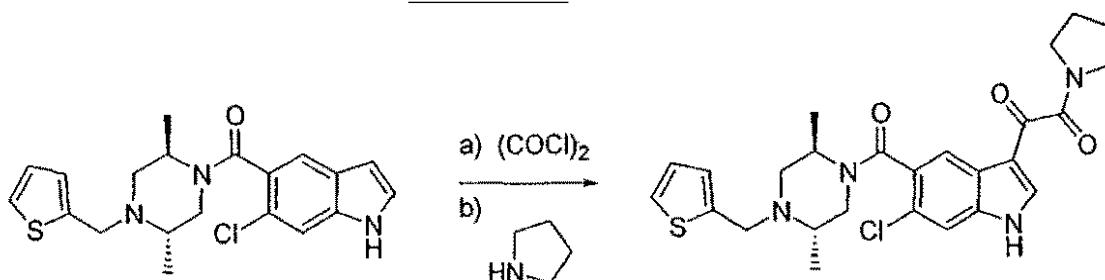
30



【0420】

40

ステップA

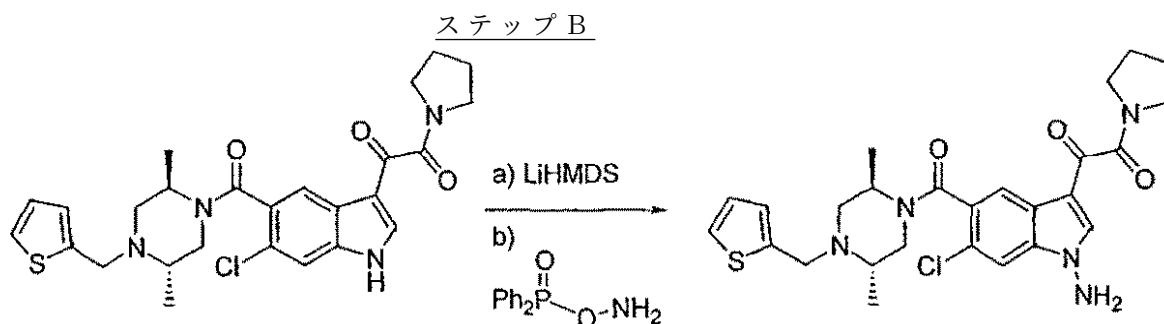


【0421】

50

実施例 3 ステップ G と同様に (6-クロロ-1H-インドール-5-イル)-(2R,5S-ジメチル-4-チオフエン-2-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノンを用いて実行した。M+H⁺ (513)。

【0422】



10

【0423】

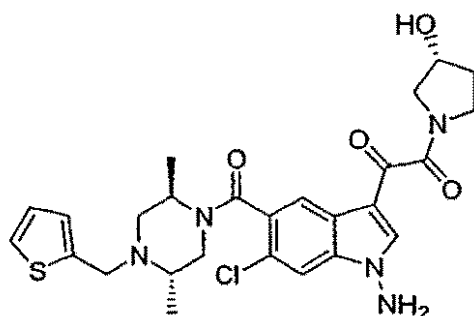
実施例 3 ステップ H (方法 1) と同様に 1-[6-クロロ-5-(2R,5S-ジメチル-4-チオフエン-2-イルメチル-ピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-3-イル]-2-ピロリジン-1-イル-エタン-1,2-ジオンを用いて実行した。M+H⁺ (528)。

【実施例 46】

【0424】

20

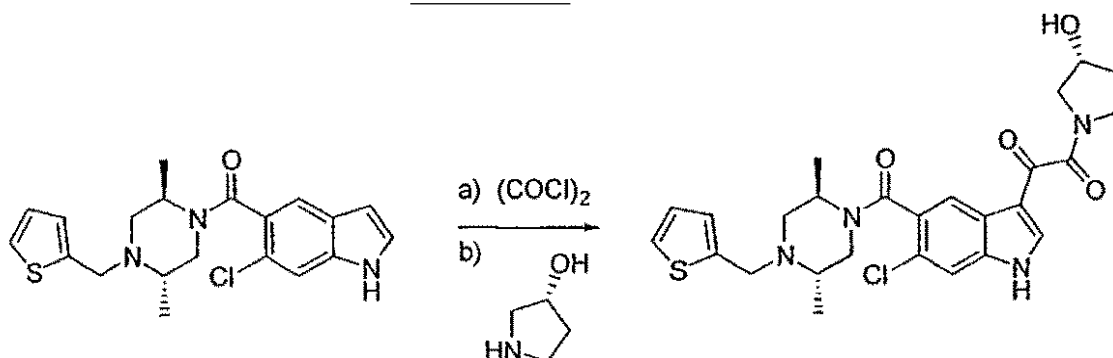
1-[1-アミノ-6-クロロ-5-(2R,5S-ジメチル-4-チオフエン-2-イルメチル-ピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-3-イル]-2-(R(+)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-エタン-1,2-ジオン



30

【0425】

ステップ A



40

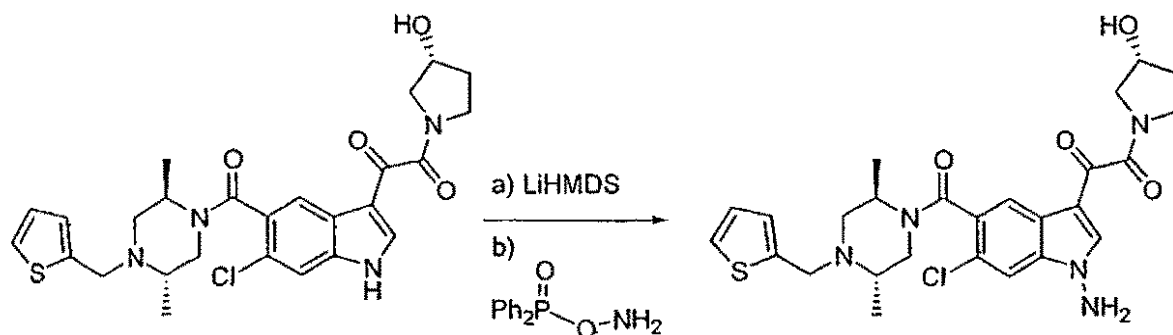
【0426】

実施例 3 ステップ G と同様に (6-クロロ-1H-インドール-5-イル)-(2R,5S-ジメチル-4-チオフエン-2-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノンを用いて実行した。M+H⁺ (529)。

【0427】

ステップ B

50



【0428】

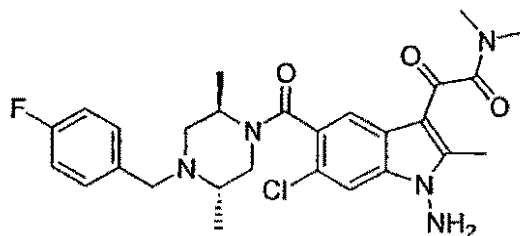
10

実施例3ステップH（方法1）と同様に1-[6-クロロ-5-(2R,5S-ジメチル-4-チオフエン-2-イルメチル-ピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-3-イル]-2-(R-(+)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-エタン-1,2-ジオンを用いて実行した。M+H⁺（544）。

【実施例47】

【0429】

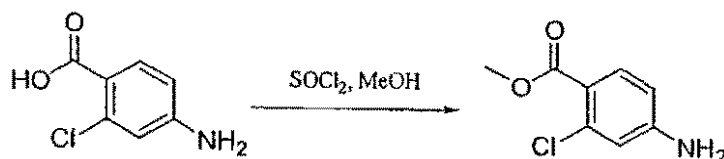
2-{1-アミノ-6-クロロ-5-[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-2-メチル-1H-インドール-3-イル}-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミド



20

【0430】

ステップA



30

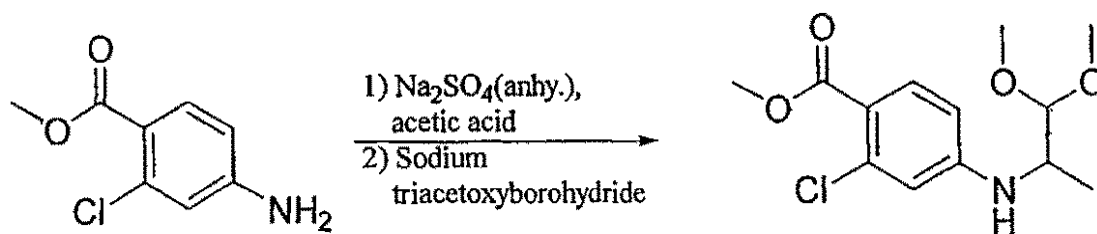
【0431】

4-アミノ-2-クロロ安息香酸（12g、67.84mmol）の200mL MeOH溶液に、2当量のSOCl₂（11mL、135.7mmol）を0℃で加えた。添加後氷水浴を外し、LC-MSで示されるように、開始物質が消失するまで、反応混合物を加熱環流した。反応物を再び室温に冷却した後、溶媒と過剰のSOCl₂を減圧下で除去した。10%Na₂CO₃水溶液に残渣を懸濁した。生じた沈殿を濾過し、洗液が中性を示すまで水で洗浄した。次いで、濾過ケーキを200mLの酢酸エチルに再溶解し、酢酸エチル層を水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥した。減圧下で濃縮し、真空乾燥することにより、12.27gの生成物が得られた（97.4%）。M+H⁺（186）。

40

【0432】

ステップB

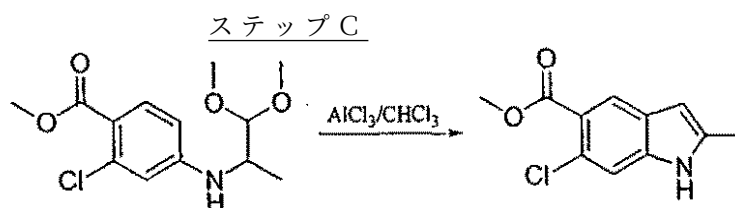


【0433】

4-アミノ-2-クロロ安息香酸メチルエステル（12.27 g、66.11 mmol）及びピルビンアルデヒドジメチルアセタール（15.62 g、132.22 mmol）の260 mL 氷酢酸溶液に、無水 Na_2SO_4 （93.9 g、661.1 mmol）を加えた。反応混合物を室温で3時間撹拌した。次いで、粉末トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（42 g、198.33 mmol）を10分間の間に何回かに分けて添加した。終夜撹拌した。酢酸を減圧下で除去した後、十分な量の飽和 Na_2CO_3 溶液を添加することにより、残留物を塩基性にした。次いで、生成物を酢酸エチルで抽出した。次に、有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、真空下で濃縮した。次いで、フラッシュカラムクロマトグラフィ分離（30%酢酸エチル／ヘキサン）を行うことにより、16.5 gの生成物が無色の油として得られた（87%）。 $\text{M}+\text{H}^+$ （288）。

10

【0434】



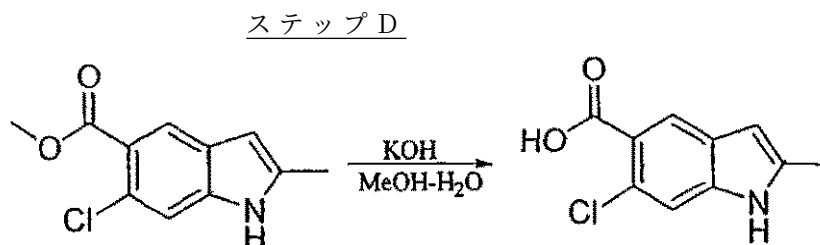
20

【0435】

2-クロロ-4-(2,2-ジメトキシ-1-メチル-エチルアミノ)-安息香酸メチルエステル（7.06 g、24.55 mmol）の100 mL 無水 CHCl_3 溶液に、0℃で、無水 AlCl_3 （9.8 g、73.7 mmol）を少量ずつ添加した。反応混合物を0℃で1時間撹拌した後、室温に加温し終夜撹拌した。氷冷水を慎重に加えて過剰の AlCl_3 を急冷（反応停止）し、有機層を分離し、飽和 NaHCO_3 溶液、水、及びブラインで洗浄した。次いで、有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、真空下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィ分離（10～30%酢酸エチル／ヘキサン）を行うことにより、0.659 gの目的生成物が得られた（12%）。 $\text{M}+\text{H}^+$ （224）。

30

【0436】



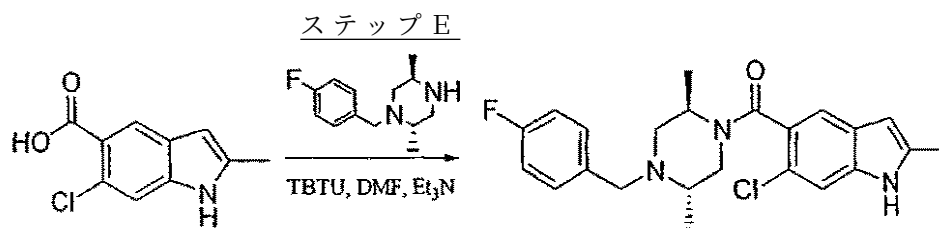
40

【0437】

0.56 gの6-クロロ-2-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステル（2.5 mmol）を15 mLの MeOH に溶解した。この溶液に、水5 mL中の4当量の NaOH を加えた。反応混合物を4時間加熱還流した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を水に再溶解し、10% HCl 水溶液で酸性化した。生成物を酢酸エチルで抽出した。次いで、有機層を水、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、真空下で濃縮した。0.524 gの生成物が得られた（100%）。 $\text{M}+\text{H}^+$ （210）。

【0438】

50



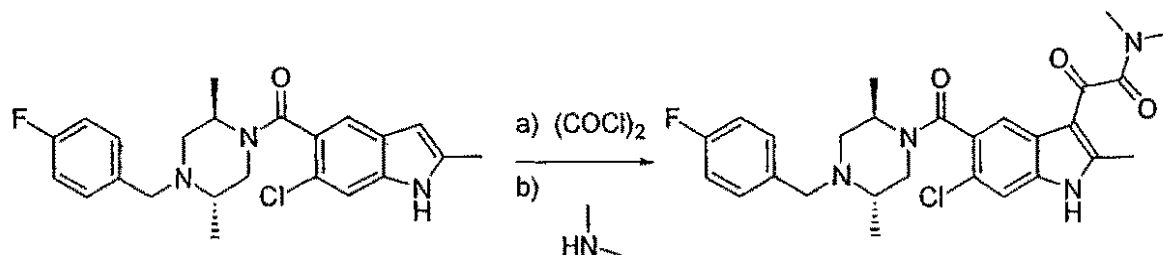
【0439】

実施例 3 ステップ F と同様に 1-(4-フルオロベンジル)-2S,5R-ジメチル-
 ピペラジン及び 6-クロロ-2-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸を用いて実
 行した (収率 76%)。M+H⁺ (414)。

10

【0440】

ステップ F



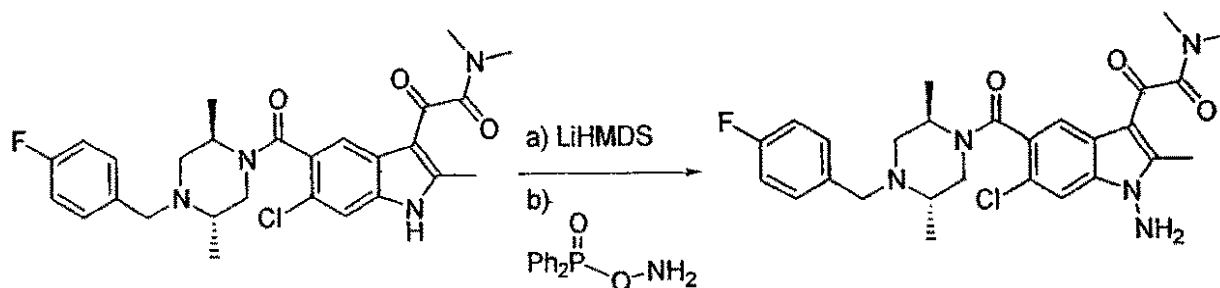
20

【0441】

実施例 3 ステップ G と同様に (6-クロロ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)
 -[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-イル]-メ
 タノン及びジメチルアミンを用いて実行した (収率 95%)。M+H⁺ (529)。

【0442】

ステップ G



30

【0443】

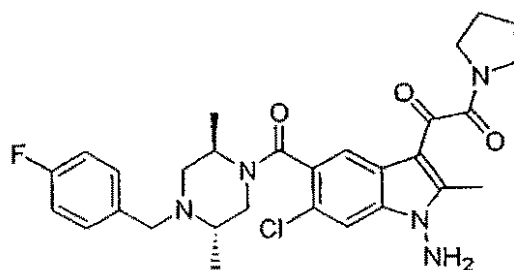
実施例 3 ステップ H (方法 1) と同様に 2-{6-クロロ-5-[4-(4-フルオロ
 ベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-2-メチル-1H-
 インドール-3-イル}-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミドを用いて実行し
 た (収率 97%)。M+H⁺ (529)。

40

【実施例 48】

【0444】

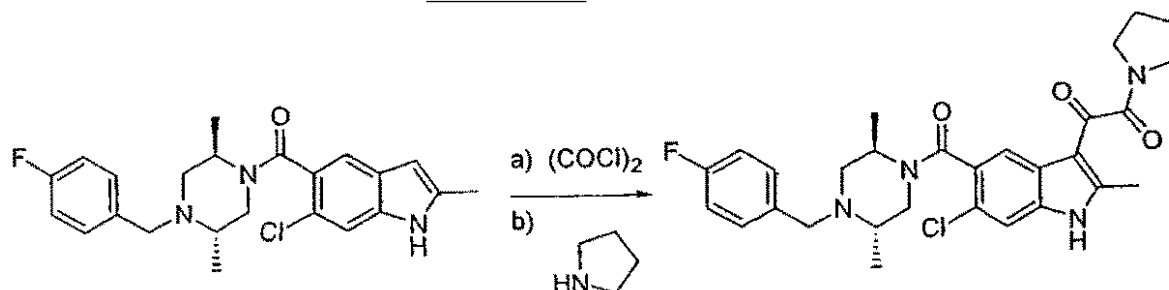
1-{1-アミノ-6-クロロ-5-[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジ
 メチル-ピペラジン-1-カルボニル]-2-メチル-1H-インドール-3-イル}-
 2-ピロリジン-1-イル-エタン-1,2-ジオン



【0445】

ステップ A

10



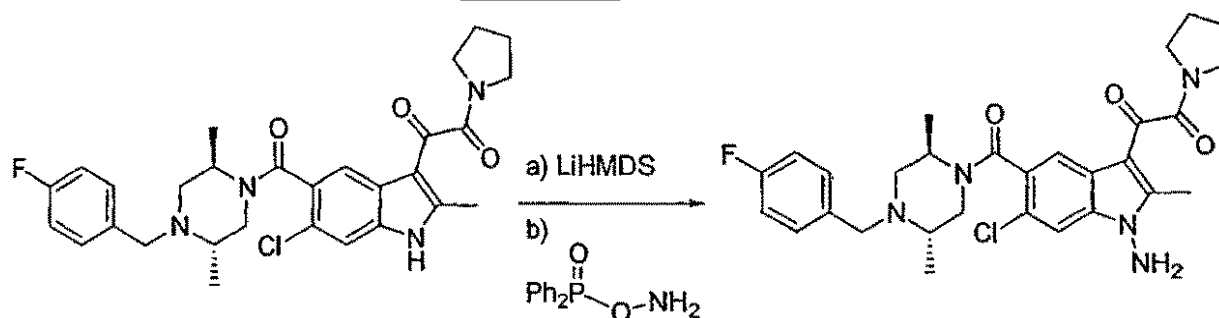
【0446】

実施例 3 ステップ G と同様に (6-クロロ-2-メチル-1H-インドール-5-イル) 20
 -[4-(4-フルオロ-ベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-イル]-メ
 タノン及びピロリジンを用いて実行した (収率 93%)。M+H⁺ (540)。

【0447】

ステップ B

30



【0448】

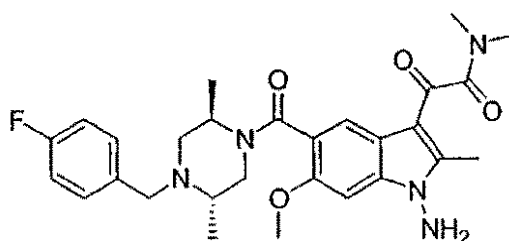
実施例 3 ステップ H (方法 1) と同様に 1-{6-クロロ-5-[4-(4-フルオロ- 20
 ベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-2-メチル-1H-
 インドール-3-イル}-2-ピロリジン-1-イル-エタン-1,2-ジオンを用いて
 実行した。収率 95%。M+H⁺ (555)。

【実施例 49】

【0449】

40

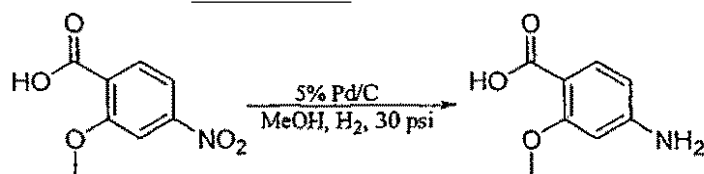
2-{1-アミノ-5-[4-(4-フルオロ-ベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペ
 ラジン-1-カルボニル]-6-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル}
 -N,N-ジメチル-2-オキソ-アセトアミド



50

【0450】

ステップ A



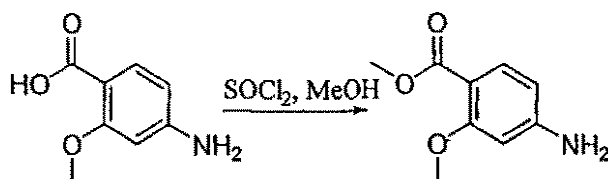
【0451】

15.2 g の 2-メトキシ-4-ニトロ安息香酸 (75.6 mmol) を 200 mL の MeOH に溶解した。この溶液に、N₂ 保護下で Pd/C (10%、20 mg / per mmol) を添加した。溶液を 5 分間脱気した。30 psi H₂ での水素化を終夜実行した。セライトを通す濾過により、パラジウム触媒を除去した。化合した有機層を濃縮・乾燥したところ、13 g の生成物が得られた (100%)。M+H⁺ (168)。

10

【0452】

ステップ B



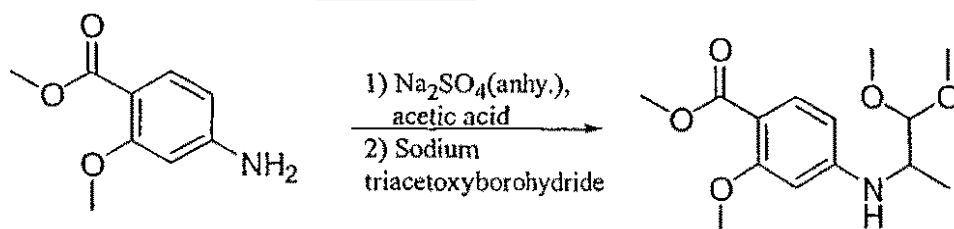
20

【0453】

2.9 g の 4-アミノ-2-メトキシ安息香酸 (77.17 mmol) を 200 mL の MeOH に溶解した。この溶液に、0℃で、2 当量の SOCl₂ (12.5 mL、154.24 mmol) を添加した。反応混合物を環流温度に終夜加熱した。減圧下で溶媒と過剰の SOCl₂ を除去した後、残渣を 10% Na₂CO₃ に懸濁した。生じた沈殿を濾過し、濾過ケーキを、洗水が中性を示すまで、冷水で洗浄した。次いで、生成物を減圧下 50℃で乾燥した。乾燥後、凡そ 12.04 g の生成物が得られた (86%)。M+H⁺ (182)。

【0454】

ステップ C



30

【0455】

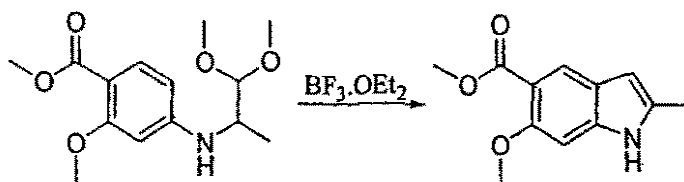
12.04 g の 4-アミノ-2-メトキシ安息香酸メチルエステル (66.45 mmol)、ピルビンアルデヒドジメチルアセタール (132.9 mmol) の 460 mL 氷酢酸溶液に、無水 Na₂SO₄ (94.4 g、664.5 mmol) を添加した。生成した混合物を室温で終夜攪拌した。次いで、粉末トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (199.35 mmol) を 10 分間の間に何回かに分けて添加した。反応混合物を更に 3 時間攪拌した。LC-MS が開始物質の完了 (消滅) を示した後、減圧下で酢酸を除去した。十分な量の飽和 NaHCO₃ 溶液を添加して、残渣を塩基性にした。次いで、生成物を酢酸エチル層に抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、真空下で濃縮したところ、15.6 g の粗製物 (83%) が得られた。M+H⁺ (284)。

40

【0456】

ステップ D

50



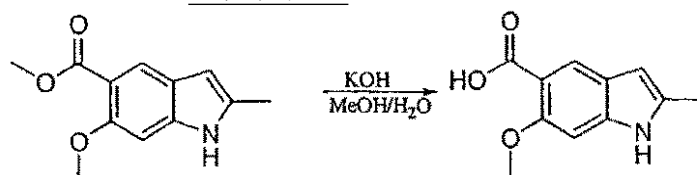
【0457】

10.03 g の 4-(2,2-ジメトキシ-1-メチル-エチルアミノ)-2-メトキシ安息香酸メチルエステル (35.4 mmol) を 120 mL の乾燥 CH_2Cl_2 に溶解した。N₂ 保護下、この溶液に、1.7 当量の $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 溶液を 0℃ で滴下した。添加後、氷水浴を外し、混合物を室温に加熱した後、終夜環流温度に加熱した。減圧下、溶媒を除去した。残渣を酢酸エチルに取り込み、5% Na_2SO_4 、水、及びブラインで洗浄した。次いで、有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、真空下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィ分離 (50% (酢酸) エチル/ヘキサン) により、3.9 g の生成物 (50%) が得られた。M+H⁺ (220)。

10

【0458】

ステップ E



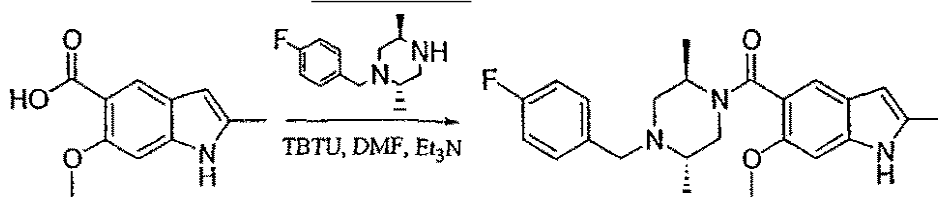
20

【0459】

3.89 g の 6-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステル (17.74 mmol) を 30 mL の MeOH に溶解した。この溶液に、水 10 mL 中の 4 当量の KOH を添加した。次いで、反応混合物を 6 時間加熱環流した。減圧下で、溶媒を除去した。残渣を水に再溶解し、10% HCl 水溶液で酸性化した。酢酸エチルを用いて、生成物を抽出した。次いで、有機層を水、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、真空下で濃縮した (100%)。M+H⁺ (206)。

【0460】

ステップ F



30

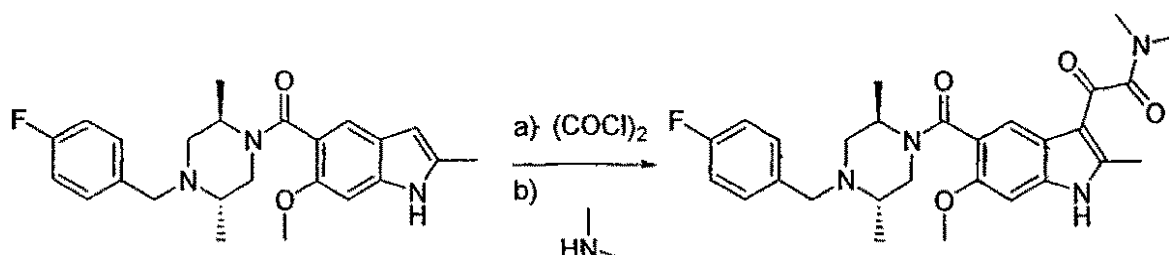
【0461】

実施例 3 ステップ F と同様に 1-(4-フルオロベンジル)-2S,5R-ジメチルピペラジン及び 6-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸を用いて実行した。収率 83%。M+H⁺ (410)。

40

【0462】

ステップ G



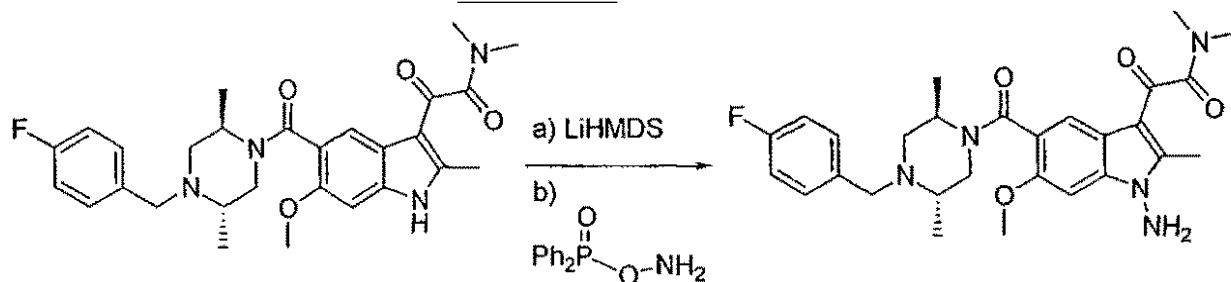
50

【0463】

実施例3ステップGと同様に[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-イル]-(6-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-メタノン及びジメチルアミンを用いて実行した(収率98%)。M+H⁺(509)。

【0464】

ステップH



10

【0465】

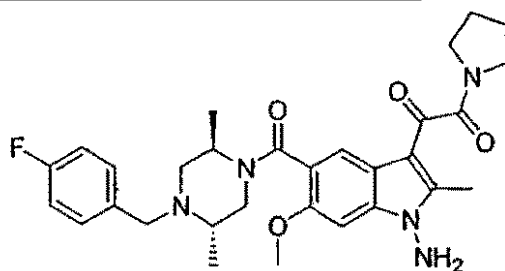
実施例3ステップH(方法1)と同様に2-{5-[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-6-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル}-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミドを用いて実行した。収率95%。M+H⁺(524)。

【実施例50】

20

【0466】

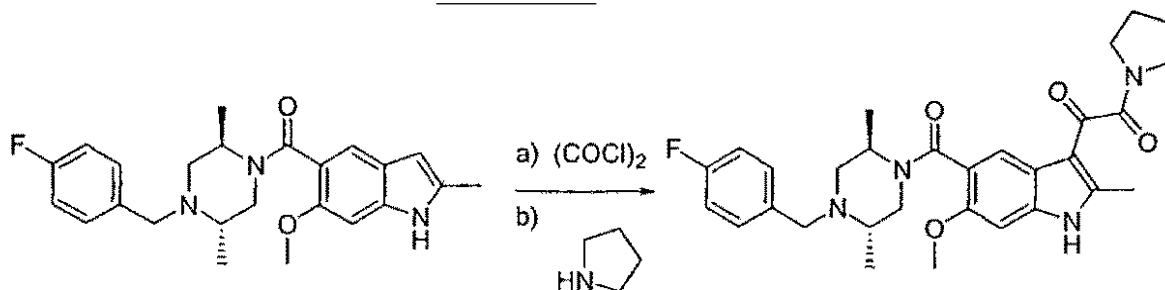
1-{1-アミノ-5-[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-6-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル}-2-ピロリジン-1-イル-エタン-1,2-ジオン



30

【0467】

ステップA



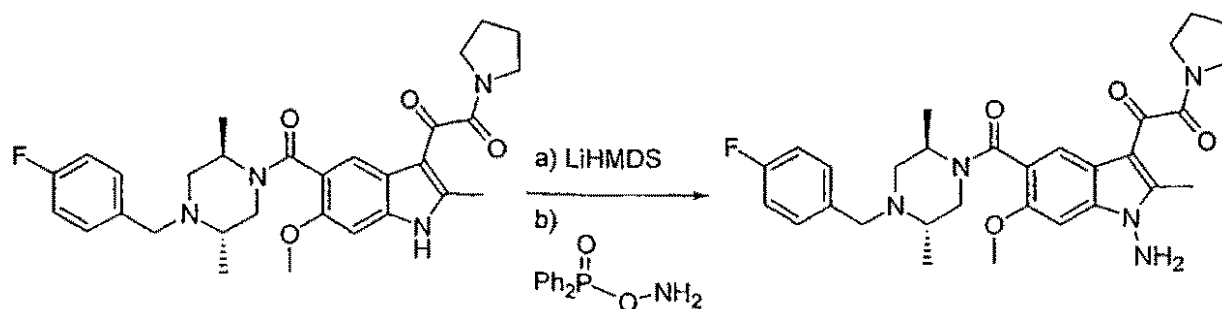
40

【0468】

実施例3ステップGと同様に[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-イル]-(6-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-メタノン及びピロリジンを用いて実行した(収率87%)。M+H⁺(534)。

【0469】

ステップB



【0470】

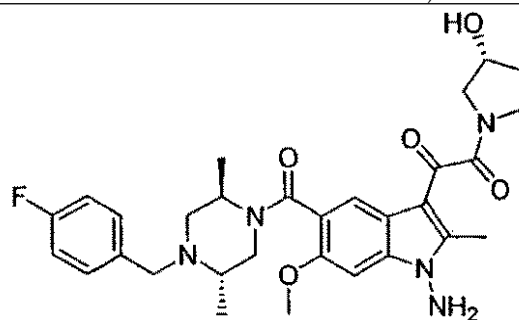
10

実施例3ステップH（方法1）と同様に1-〔5-〔4-（4-フルオロベンジル）-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル〕-6-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル〕-2-ピロリジン-1-イル-エタン-1,2-ジオンを用いて実行した。収率96%。M+H⁺（550）。

【実施例51】

【0471】

1-〔1-アミノ-5-〔4-（4-フルオロベンジル）-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル〕-6-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル〕-2-（R-（+）-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル）-エタン-1,2-ジオン

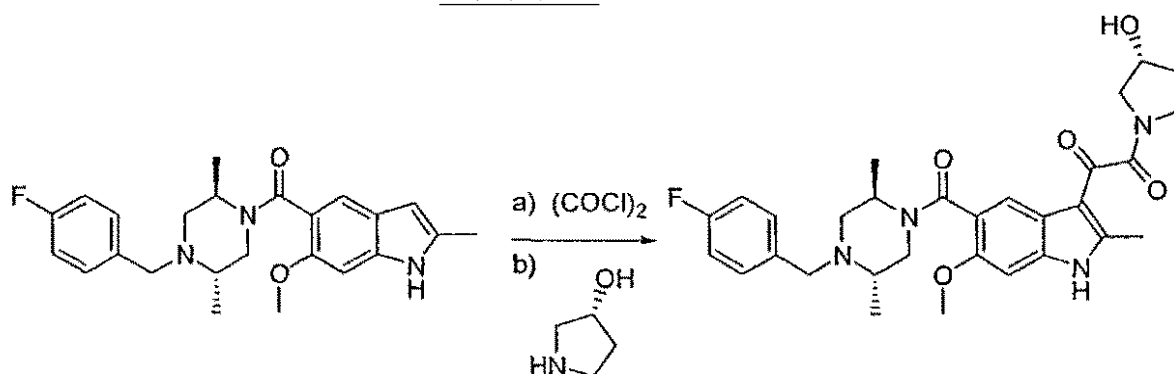


20

【0472】

ステップA

30



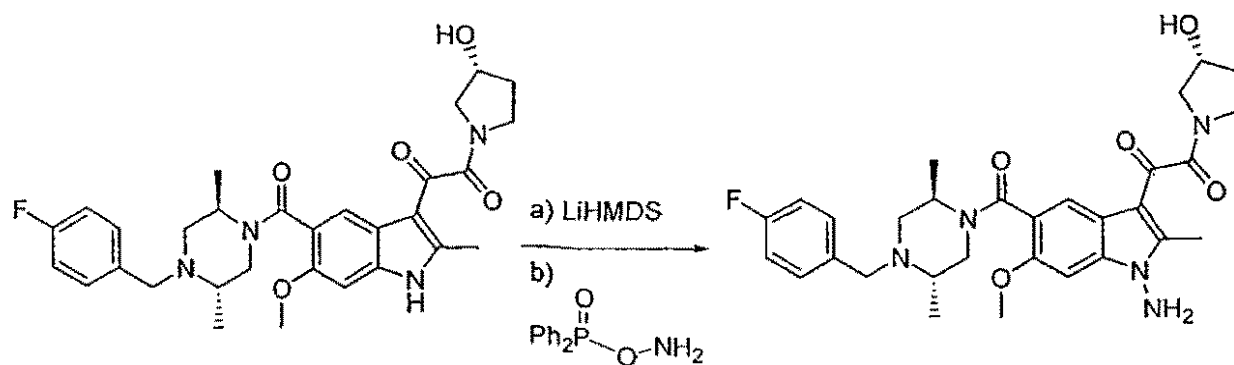
40

【0473】

実施例3ステップGと同様に〔4-（4-フルオロベンジル）-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-イル〕-（6-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-5-イル）-メタノン及びR-（+）-ヒドロキシピロリジンを用いて実行した（収率73%）。M+H⁺（551）。

【0474】

ステップB



10

【0475】

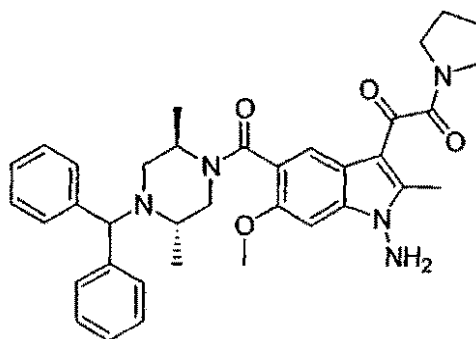
実施例3ステップH(方法1)と同様に1-{5-[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-6-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル}-2-R-(+)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-エタン-1,2-ジオンを用いて実行した。収率65%。 $\text{M}+\text{H}^+$ (566)。

【実施例52】

【0476】

1-[1-アミノ-5-(4-ベンズヒドリル-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル]-2-ピロリジン-1-イル-エタン-1,2-ジオン

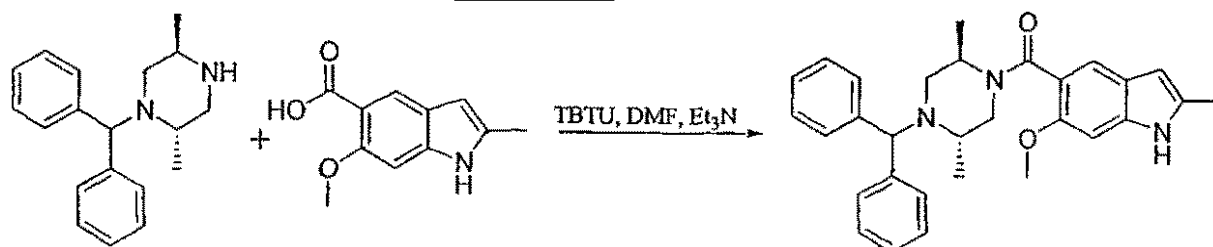
20



30

【0477】

ステップA



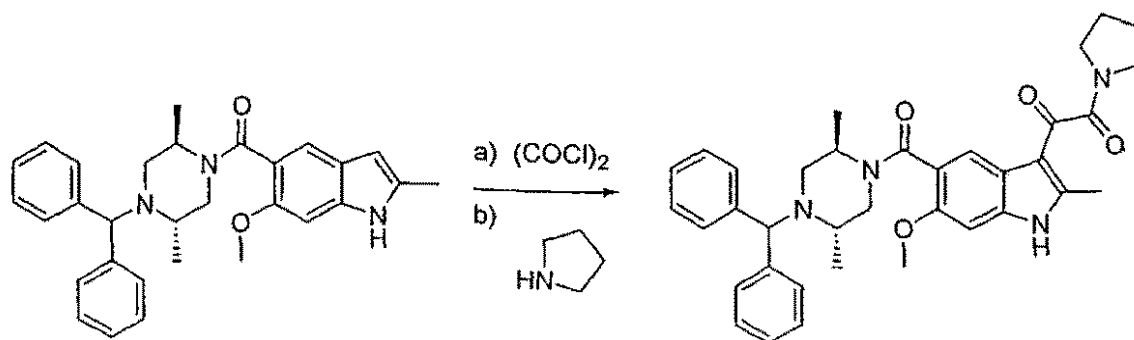
【0478】

実施例3ステップFと同様に1-ベンズヒドリル-2S,5R-ジメチル-ピペラジン及び6-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸を用いて実行した。収率82%。 $\text{M}+\text{H}^+$ (468)。

40

【0479】

ステップB



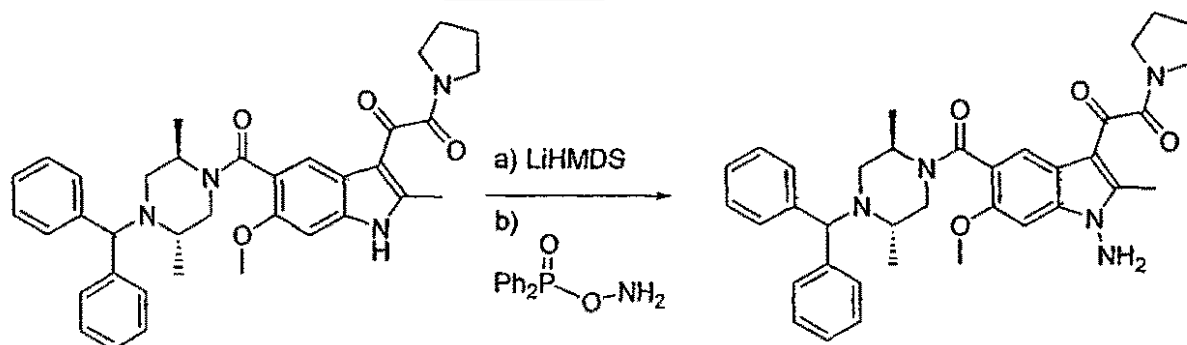
10

【0480】

実施例3ステップGと同様に(4-ベンズヒドリル-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-(6-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-メタノン及びピロリジンを用いて実行した(収率94%)。M+H⁺(593)。

【0481】

ステップC



20

【0482】

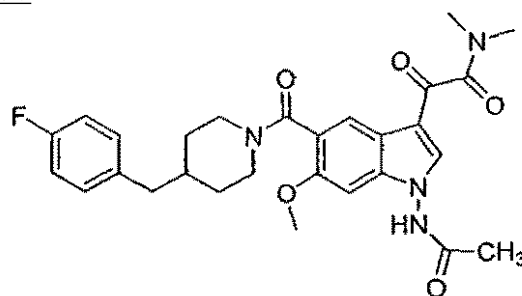
実施例3ステップH(方法1)と同様に1-[5-(4-ベンズヒドリル-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-イル]-2-ピロリジン-1-イル-エタン-1,2-ジオンを用いて実行した。収率97%。M+H⁺(608)。

30

【実施例53】

【0483】

2-{1-アセチルアミノ-5-[4-(4-フルオロベンジル)-ピペリジン-1-カルボニル]-6-メトキシ-1H-インドール-3-イル}-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミドの調製



40

【0484】

無水THF(3mL)中の2-{1-アミノ-5-[4-(4-フルオロベンジル)-ピペリジン-1-カルボニル]-6-メトキシ-1H-インドール-3-イル}-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミド(100mg、0.21mmol)の懸濁液に、ピリジン(60μL、0.63mmol)と塩化アセチル(45μL、0.63mmol)を0℃で添加した。この混合物は清澄した。これを室温で72時間攪拌した。反応混合物

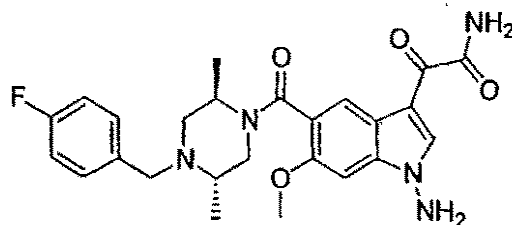
50

を真空で蒸発した。粗製物を水に入れ、これを CH_2Cl_2 で抽出した。有機抽出物を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。0~3% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ によるラジアルクロマトグラフィで残渣を精製したところ、30mg (28%)の目的生成物が得られた。 $\text{M}+\text{H}^+$ (523)。

【実施例54】

【0485】

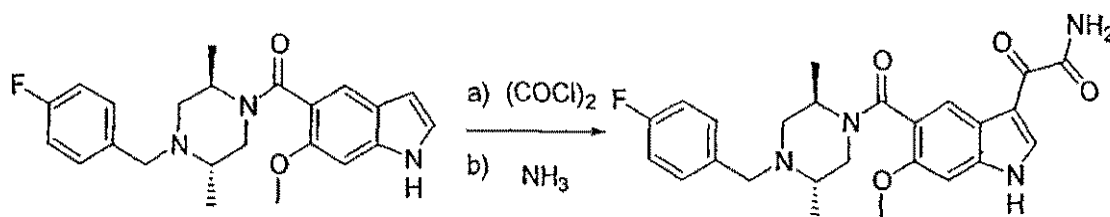
2- {1-アミノ-5-[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-6-メトキシ-1H-インドール-3-イル}-2-オキソ-アセトアミド



10

【0486】

ステップA



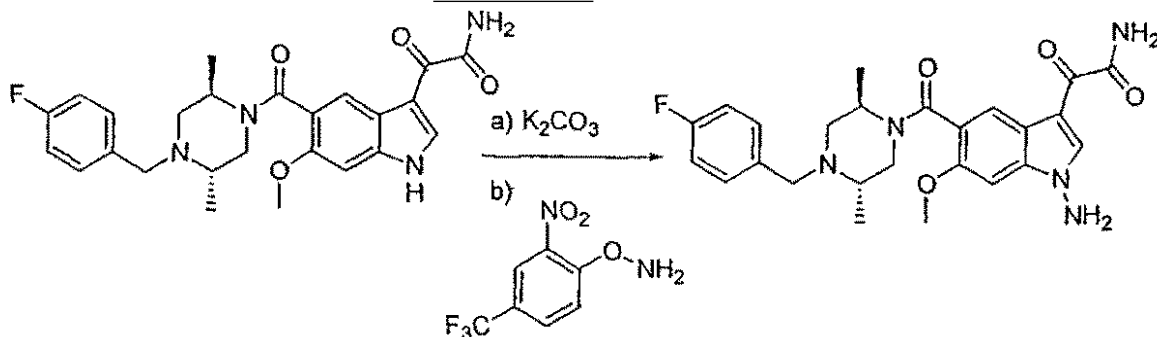
20

【0487】

ピロリジンの代わりにジオキサン中のアンモニアを用いたこと以外は、実施例3ステップGと同様に[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-イル]-(6-メトキシ-1H-インドール-5-イル)-メタノンから調製した。 $\text{M}+\text{H}^+$ (468)。

【0488】

ステップB



40

【0489】

アミノ化剤としてO-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ヒドロキシルアミンを用いたことを除き、実施例3ステップH方法2と同様に2- {5-[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-6-メトキシ-1H-インドール-3-イル}-2-オキソ-アセトアミドから調製した(収率47%)。 $\text{M}+\text{H}^+$ (483)。

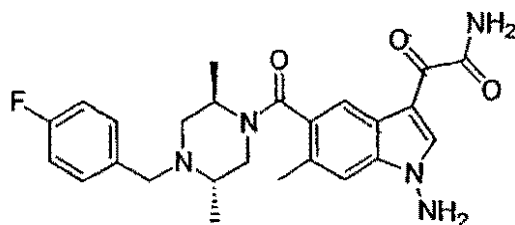
【実施例55】

【0490】

2- {1-アミノ-5-[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-6-メチル-1H-インドール-3-イル}-2-オキソ-

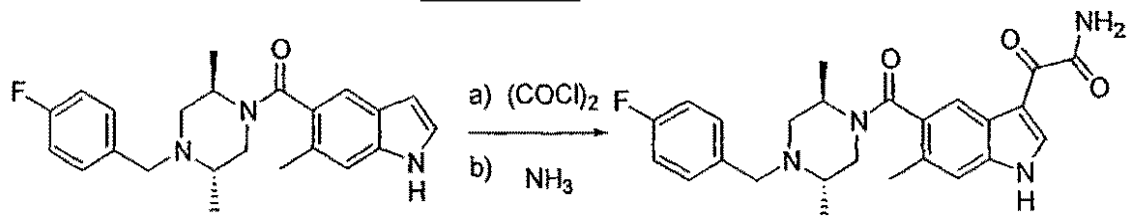
50

アセトアミド



【0491】

ステップ A



10

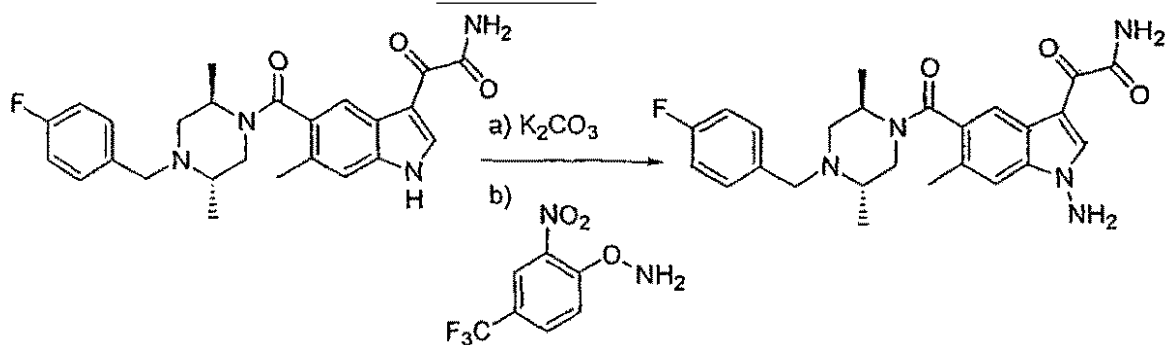
【0492】

ピロリジンの代わりにジオキサン中のアンモニアを用いたこと以外は、実施例3ステップGと同様に[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-イル]-(6-メチル-1H-インドール-5-イル)-メタノンから調製した。M+H⁺ (452)。

20

【0493】

ステップ B



30

【0494】

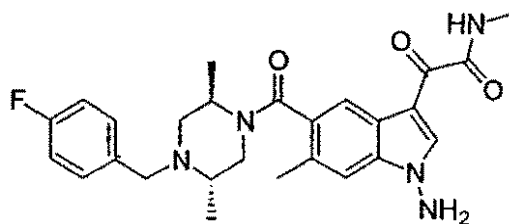
アミノ化剤としてO-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ヒドロキシルアミンを用いたことを除き、実施例3ステップH方法2と同様に2-{5-[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-6-メチル-1H-インドール-3-イル}-2-オキソアセトアミドから調製した(収率63%)。M+H⁺ (467)。

【実施例56】

【0495】

2-{1-アミノ-5-[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-6-メチル-1H-インドール-3-イル}-N-メチル-2-オキソアセトアミド

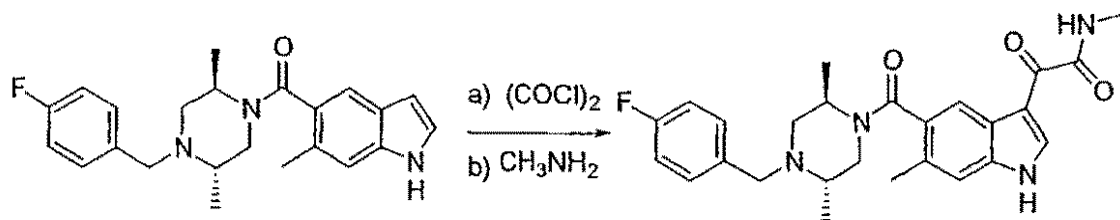
40



【0496】

50

ステップ A

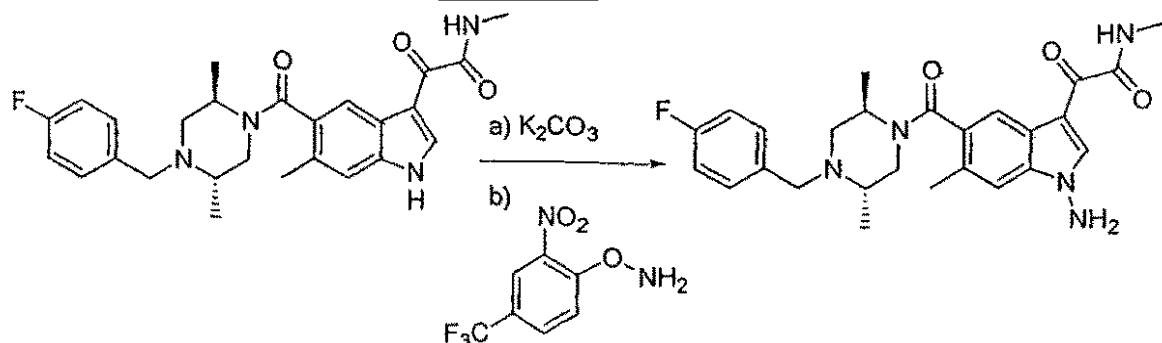


【0497】

ピロリジンの代わりにメチルアミンを用いたこと以外は、実施例3ステップGと同様に [4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-イル]-(6-メチル-1H-インドール-5-イル)-メタノンから調製した。M+H⁺ (466)。

【0498】

ステップ B



20

【0499】

アミノ化剤としてO-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-ヒドロキシルアミンを用いたことを除き、実施例3ステップH方法2と同様に2-{5-[4-(4-フルオロベンジル)-2R,5S-ジメチル-ピペラジン-1-カルボニル]-6-メチル-1H-インドール-3-イル}-N-メチル-2-オキソアセトアミドから調製した(収率67%)。M+H⁺ (481)。

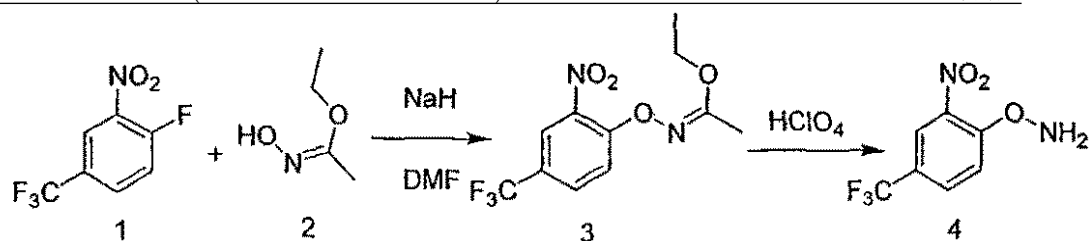
【0500】

調製した化合物の多くは、そのp38-αキナーゼ阻害能に関して試験した。その結果、本書に示した実施例において開示した化合物(複数)は、p38-αの阻害に関し1.5 μM以下の範囲のIC₅₀値を有することが分かった。

【実施例57】

【0501】

2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルヒドロキシルアミンの合成



40

【0502】

鉍油(2.00g、49.9mmol)中の水素化ナトリウム60%分散系を、ヒドロキシアセトイミド酸エチル(2)(4.29g、41.6mmol)のDMF(100mL)攪拌溶液に、乾燥窒素雰囲気下0℃で添加した。0℃で15分間攪拌した後、4-フルオロ-2-ニトロベンゾトリフルオリド(1)(8.70g、41.6mmol)を滴下した。溶液を0℃で更に1時間攪拌したのち、ゆっくりと室温に加温した。酢酸エチルと水を加えて反応を停止した(反応物を急冷した)。層分離を行い、有機層を飽和NaC

50

1 溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いる I S C O クロマトグラフィシステムによって精製を行ったところ、10.45 g の上記化合物 3 が得られた。NMR (C D C L 3) δ s, 1H, 8.3; d, 1H, 7.9; d, 1H, 7.8; q, 2H, 4.2; s, 3H, 2.3; t, 3H, 1.4。

【0503】

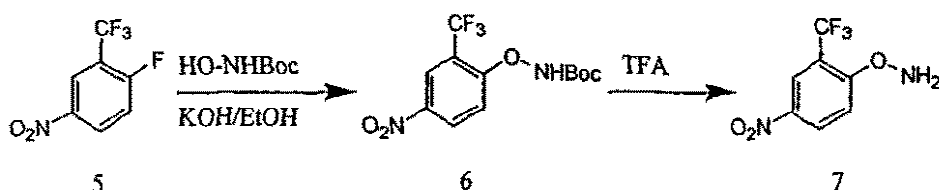
過塩素酸 (20 mL) の 70 % 溶液を、上記化合物 3 (10.45 g、43.2 mmol) のジオキサン (30 mL) 攪拌溶液に 0 °C でゆっくりと加えた。反応物を更に 1 時間攪拌した後、酢酸エチルを添加した。溶液を水、5 % K₂CO₃ で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。酢酸エチル／ヘキサン勾配を用いる I S C O クロマトグラフィシステムによって精製を行ったところ、6.55 g の上記化合物 4 が得られた。NMR (C D C L 3) δ s, 1H, 8.2; d, 1H, 7.8; d, 1H, 7.8; s, 2H, 6.3。

10

【実施例 58】

【0504】

4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニルヒドロキシシルアミンの合成



20

【0505】

固体 KOH (4.8 g、86.4 mmol) をエタノール 60 mL に加え、溶液が透明になるまで攪拌した。この溶液に、3.2 g (24.0 mmol) の Boc-ヒドロキシシルアミンを加え、反応混合物を 0 °C に冷却した。この反応混合物に、2-フルオロ-5-ニトロトリフルオロメチルベンゼン 5.0 g (30.0 mmol) の 30 mL エタノール溶液を滴下し (30 分間)、0 °C で 3 時間攪拌した。水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、乾燥・蒸発したところ、生成物 6 が白色の固体として得られた。¹H NMR (C D C l₃) δ 1.45 (s, 9H), 7.61 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.61 (s, 1H)。

30

【0506】

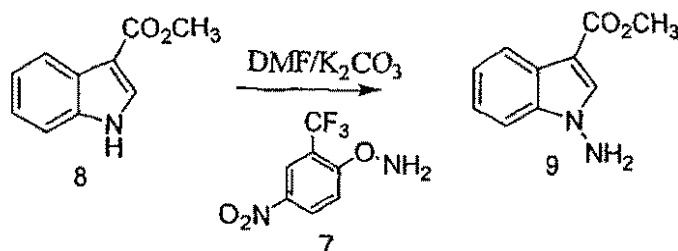
化合物 (上記 6) をトリフルオロ酢酸 (30 mL) に溶解し、反応混合物を外界温度で 1 時間攪拌した。TCL (10 % 酢酸エチル／ヘキサン) により、開始物質が全て消失したことを確認した後、トリフルオロ酢酸を真空下で除去した。固体を酢酸エチルに溶解し、10 % 炭酸ナトリウムで洗浄し、乾燥・蒸発したところ、生成物が多少黄みを帯びた固体として得られた。酢酸エチル中の 10 % ヘキサンから再結晶したところ、4.3 g (80 %) のフェニルヒドロキシシルアミン 7 が白色の固体として得られた。¹H NMR (C D C l₃) δ 2.25 (s, 2H), 7.42 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.51 (s, 1H)。

40

【実施例 59】

【0507】

インドール-3-カルボン酸メチルのアミノ化



【0508】

50

インドール（上記 8）（175.2 mg、1.0 mmol）の 3 mL DMF 溶液に、微粉末 K_2CO_3 （415.0 mg、3.0 mmol）を加え、1 時間攪拌した。アミノ化剤（上記 7）（288.0 mg、1.3 mmol）を一度に全部加え、反応混合物を 24 時間攪拌した。水で希釈し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥・蒸発した。ヘキサン中の 20% 酢酸エチルを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィで生成物を精製したところ、95 mg（50%）の化合物（上記 9）が白色の固体 MS（M+1 191）として得られた。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/27761										
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 31/496, 31/454; C07D 401/10, 403/10, 409/14. US CL : 514/254.09, 323; 544/373; 546/201. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC												
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/254.09, 323; 544/373; 546/201. Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE STRUCTURE SEARCH												
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT												
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.										
X	WO 00/71535 A1 (SCIOS INC.) 30 November 2000 (30.11.2000), see especially pages 8-9 and species on pages 24-32 and in Tables appearing on pages 56-73.	1-42										
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.												
* Special categories of cited documents: <table border="0"> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"Y" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td> </tr> <tr> <td>"B" earlier application or patent published on or after the international filing date</td> <td>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td> </tr> <tr> <td>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td> <td>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"&" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"Y" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	"B" earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"Y" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention											
"B" earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone											
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art											
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family											
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed												
Date of the actual completion of the international search 24 January 2004 (24.01.2004)		Date of mailing of the international search report 05 MAR 2004										
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer Emily Bernhardt Telephone No. (703) 308-1236										

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/27761

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claim Nos.: 1-42 (all in part)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Please See Continuation Sheet
3. ☐ Claim Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/27761

Continuation of Box I Reason 2:

The present application fails to comply with the clarity, conciseness, support and disclosure requirements of PCT Articles 5 and 6 to such an extent that a meaningful search for the full scope of the claims is impossible. Consequently, the search has been carried out for compounds (examples 1-56) specifically described in the description. Reference is made to a Table 1 in claim 31 but no such table is seen in the description.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	1 0 1
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 33/06 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 33/06	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/00	
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
C 0 7 D 403/06 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/06	
	C 0 7 D 403/14	
	C 0 7 D 409/14	
	C 0 7 M 7:00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 ドゥッガール、サンディープ
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 5 1 2 0、サンノゼ、スターリング オークス ドライブ 5 4 9 3
- (72)発明者 ルー、チン
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 4 0 4、フォスター シティ、フォースル コート 3 5 0
- (72)発明者 リュートケ、グレゴリー、アール.
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 5 0 3 7、モーガン ヒル、ホリデー ドライブ 1 7 1 2 0
- (72)発明者 マブンケル、バーブ、ジェイ.
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 0 8 7、サニーバール、アボセット テラス 1 3 4 8
- (72)発明者 ペルマッタム、ジョン、ジョセフ
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 0 2 2、ロス アルトス、チェスター サークル 3 0
- (72)発明者 テスター、リッチランド
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 5 0 1、アラミダ、パシフィック アベニュー 2 0 2 0
- Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 AA05 BB03 BB04 CC10 CC34 CC92 DD06 DD10

	DD34	EE01								
4C084	AA19	MA02	NA05	ZA02	ZA16	ZA36	ZA40	ZA59	ZA68	ZA89
	ZA96	ZB02	ZB15	ZB35	ZB38	ZC20				
4C085	AA14	EE03								
4C086	AA01	AA03	BC21	BC50	GA04	GA07	GA12	GA16	MA01	MA02
	MA04	NA14	ZA02	ZA16	ZA36	ZA40	ZA59	ZA68	ZA89	ZA96
	ZB02	ZB15	ZB35	ZB38	ZC20					